

Alapító elnök:
FARSANG CSABA

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

Nemzetközi szerkesztőbizottság:
Detlev Ganten (Berlin), Lennart Hansson (Uppsala), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancina (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit, Illyés Miklós,
Iványi Béla, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György, Nagy Judit, Nemes
János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Radó János, Rosivall László, Sonkodi Sándor,
Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. sz. Belgyógyászati Klinika
1083, Budapest, Korányi S. u. 2/a
Tel.: 210 0279 Fax: 313 0250
E-mail: hunghyp@axelero.hu
Szerkesztő: Vincze Judit
Nyomdai előkészítés: VincArtGroup
Grafika: Ángyán Gergő

Megjelenik kéthavonta. A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 3100.- Ft + postaköltség.
Példányonkénti ára: 550.- Ft + postaköltség.
A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 50.- Ft + postaköltség áron rendelhető.
(Áraink 12%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:
MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.
1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239 5319 Fax: 340 9709
Felelős kiadó: Gál Tibor

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):65–122.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Hypertonia és a fizikai aktivitás az Amerikai Sportorvosi Kollégium 2004-es állásfoglalása alapján 67
Hypertension and physical activity based on the Position Paper of American College of Sports Medicine
Apor Péter

MULTICENTRIKUS KLINIKAI VIZSGÁLATOK / MULTICENTRIC CLINICAL STUDIES

- A lisinopril és az amlodipin fix kombinációjának előnyei az antihypertensiv terápiaiban. A *HY*pertoniában adott *AM*lodipin 5 mg és *L*isinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és *Együtt* alkalmazott *Terápiaként* (HAMLET). Multicentrikus vizsgálat eredményei 72
Advantages of lisinopril amlodipin fix combination therapy in hypertension. A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipin 5 mg and lisinopril 10 mg administrated separately and in combination in hypertension
Farsang Csaba a HAMLET Vizsgálók nevében

EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK / EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Debrecen 15–18 éves fiataljainak normális és kóros vérnyomásértékei, az eredmények összevetése a nemzetközi ajánlással – Debrecen Hypertension Study. 79
Threshold blood pressure values of 15–18 year students in Debrecen, comparing our results with current guideline – Debrecen Hypertension Study
Páll Dénes, Katona Éva, Zrínyi Miklós, Zatik János, Paragh György, Fülesdi Béla

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Az irbesartan költség-hatékonysági elemzése Magyarországon, nephropathiában és hypertoniában szenvedő 2-es típusú diabeteses betegek kezelése során 87
Cost-effectiveness analysis of irbesartan in the treatment of Type 2 diabetic patients complicated with hypertension and nephropathy
Andrew J. Palmer, Borsos Kinga, Lieven Annemans, Stéphan Roze, Mark Lamotte, Roger A. Rodby, William J. Valentine Collaborative Study Group, Blaskó György
- Rilmenidin hatása hypertoniások szívfrekvencia-variabilitására és spontán baroreflex-érzékenységre . . 96
Effect of rilmenidine on heart rate variability and on spontaneous baroreflex sensitivity in hypertensive patients
Finta Ervin, Alföldi Sándor, László Ferenc, Nemcsik János, Kun Edit, Erőss Attila, Farsang Csaba, Kiss István
- Oxidatív stressz markerek és hemoxigenáz-1-indukció vizsgálata tartósan hemodializált serdülőkben . . 101
Oxidative stress markers and heme oxygenase-1 induction in adolescent patients with long-term hemodialysis
Maróti Zoltán, Túri Sándor, Németh Ilona, Karg Eszter, Ugocsai Péter, Endreffy Emőke

EGYETEMI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI / PHD THESIS

- A veseelégtelenségben kialakuló cardiovascularis autonóm diszfunkció gyermekkori előfordulása és patomechanizmusa 108
Cardiovascular autonomic dysfunction in children with chronic renal failure
Tory Kálmán

KONGRESSZUSI HÍREK, BESZÁMOLÓK, MEGHÍVÓK. 112

PÁLYÁZATI HIRDET MÉNYEK. 119

Hypertonia és a fizikai aktivitás az Amerikai Sportorvosi Kollégium 2004-es állásfoglalása alapján

Hypertension and physical activity based on the Position Paper of American College of Sports Medicine

Apor Péter

Semmelweis Egyetem Testnevelés és Sporttudományi Kara és Apor-Med Bt.

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):67–71.

ÖSSZEFOGLALÁS Az egyszeri fizikai aktivitás akár húsz óra tartamú vérnyomáscsökkenést okoz. A lehetőleg mindennapos, 30-60 perces, mérsékelt intenzitású, megizzasztó, aerob, de bármilyen formájú testmozgás a normotóniásokon néhány, a pre- és I-II. fokú hypertóniások legtöbbször akár 6-10 Hgmm-es vérnyomás csökkenést idéz elő (A evidencia). Az izomtömeg növelése céljából sokismétléses rezisztenciaedzés is végezhető, ez sem jelent számottevő veszélyfokozódást, de növeli a testmozgás kedvező hatásait a cardiovascularis rendszerre és az anyagcserére. A szervi szövődmények korlátozzák az intenzitást, a mozgatórendszeri eltérések a mozgás formáit határozzák be.

Levelezési cím:

Dr. Apor Péter

p.apor.md@freemail.hu

Kulcsszavak: edzés hypertóniában, mozgásintenzitás és mozgásfajták a hypertóniásokon

ABSTRACT A single physical activity decreases the blood pressure for several hours. Cumulative effects of daily, 30-60 minute, moderate intensity, any aerobic exercise, which evokes a non-bothering hyperventilation and some sweating is recommended for the prehypertensives and I-II degree hypertensive patients. 5-10 mmHg blood pressure restraining is expected in most of the hypertensive subjects (A-evidence). Included some high-repetition resistance exercise increases the beneficial cardiovascular and metabolic consequences of the regular physical activity. Nature and degree of the co-morbidities may limit the intensity of the activity. Pathologies of the locomotor system influence the mode of exercise.

Key words: training in hypertensives, intensity and mode of physical activity in hypertension

Noha a hazai irodalomban is olvashatók voltak információk a hypertonia és a fizikai aktivitás kapcsolatáról, a hypertóniások javasolt edzésprogramjáról és annak várható hasznáról (6, 7, 15, 22, 23), a Magyar Hypertonia Társaság 2003 novemberében megfogalmazott 36 oldalas állásfoglalásában (1) egyetlen mondat biztat az „izotóniás, az aerob kapacitás 70 százalékát meg nem haladó fizikai aktivitás (gyaloglás, futás, úszás) legalább heti 3x30–60 perces időtartamban” végzésére.

Eltekintve az inadekvát terminus technicustól, a dinamikus, aerob munkavégzés mellett felértékelődött a rezisztenciaedzés szerepe, és érdemes a részletekkel is közelebbi ismeretségbe lépni, hogy helyes irányba terelhesük a betegeinket és a még nem beteget.

Jó alkalom erre az amerikai Sportorvosi Kollégium 2004 áprilisában megjelent állásfoglalása (4), amely az 1993. éves állásfoglalás (3) helyébe lépett, valamint az egyéb friss információk (8, 20, 29).

A JNC 7 (26) 2003 májusában lett olvasható, amely a következő pontokban tér el a JNC 6-tól (13):

- időseken a systolés érték jelzi megbízhatóbban a cardiovascularis rizikót,
- a normális vérnyomás 120/80 Hgmm alatt van,
- minden 20/10 Hgmm növekmény 115/75 és 185/115 Hgmm között megduplázza a veszélyt,
- praehypertensiónak nevezik a 120–139/80–89 Hgmm közötti

tartományt, melyben gyógyszert is javasolnak, ha szívelégtelenség, korábbi infarctus vagy stroke, diabetes, vesebaj vagy nagy cardialis rizikó áll fenn,

- a célérték 140/90 Hgmm alatt, vesebetegeken és diabetesben 130/80 Hgmm alatt,
- a kezelést a sokoldalú életmód-változással kell kezdeni, beleértve a DASH típusú étrendet (8, 9, 33),
- első gyógyszer a thiazid diureticum,
- a legtöbb hypertoniás megfelelő beállítása legalább két gyógyszert kíván meg. Ha a kezdeti érték legalább 20/10 Hgmm-rel a célérték felett van, eleve két szerrel kell kezdeni a kezelést.

Az igen rossz együttműködés miatt minden módon szorgalmazni kell a kontrollokat.

Mivel az életmód-változtatás minimális költséggel és veszéllyel jár, és kedvezően befolyásolja a többi rizikótényezőt is, minden mérvadó testület szorgalmazza a rendszeres fizikai aktivitás elterjesztését: a Joint National Committee (26), a WHO (32), az Európai Társaság (10), a Nemzeti Magasvérnyomás Nevelési Program (30).

A „normális és magas normális” (120–139/80–89 Hgmm) vérnyomással rendelkező „praehypertoniások” – ha nem áll fenn egyéb rizikó tényező vagy csak egy ilyen, amely nem a diabetes, és nincs célszerv-betegség vagy klinikailag észlelhető cardiovascularis betegség („B” kockázati csoport) – akkor csupán életmód-változtatással kezelendők. Ha „C” csoportba tartoznak a rizikó szempontjából (diabetes, célszerv-károsodás vagy cardiovascularis betegség tünetei fennállanak), akkor az életmód javítása mellett a gyógyszeres kezelés elengedhetetlen. Az egyéb rizikó nélküli, 140–159/90–99 Hgmm közötti vérnyomású betegek 12 hónapon át életmód változtatással csökkentse a tenziójukat, és csak ennek nem kellő eredményessége esetén kapjanak gyógyszert. Az ennél magasabb vérnyomással vagy több rizikó tényezővel bíró beteget kezdettől fogva gyógyszerrel is kell kezelni.

A pulzusnyomás független rizikótényező, az idősek hypertoniája nagy veszélyt képvisel.

Nem ismert, hogy a „fehéreköpeny-hypertonia” jelent-e kedvezőtlenebb prognózist, mint a mindig normális vérnyomás. Tudjuk, hogy a vérnyomás gyógyszeres csökkentése jelentősen mérsékli a következményeket, de a hypertoniások egyrésze kap gyógyszert és azoknak is csak töredéke válik normális vérnyomásúvá. A fizikai aktivitás következtében csökkent vérnyomás prognosztikai értékét még nem ismerjük nagyobb populáción.

Vajon a fizikai terhelés során észlelt túlzott vérnyomás-emelkedés előre jelzi-e a jövőbeli hypertoniát?

A megfigyelések, az 5–8 éves követések 2-3- szoros gyakoriság-növekedésről szólnak, de ez sem indokolja a terheléses vizsgálat e célú elvégzését, már csak azért sem, mert nincs egyértelműen definiálva a „túlzott” vérnyomás-reakció. A terhelés során észlelt vérnyomás emelkedés jelzi a cardiovascularis és minden okú mortalitást sok adat szerint, de nem jobban mint a nyugalmi vérnyomás érték. A perifériás érellenállás csökkenése a terhelés alatt a hypertoniásokon mérsékeltebb, mint az egészségeseken, de a szív perc-térfogatuk is lassabban nő, így az értágulás zavara nem tükröződik elég hűen a diasztolés vérnyomás értékben. A terheléses vizsgálatot a jövőbeli hypertonia előrejelzésére használni csak „C” evidenciával lehet, a jövőbeli cardiovascularis komplikációt csak „D” evidenciával jelzi. A terheléses vérnyomásérték igen jól eligazítja a vizsgálatot a teendők tekintetében: a nyugalomban „gyanús” érték normalizálódása a terhelés alatt egyértelműen a testmozgás hasznos voltát demonstrálja a beteg számára is, míg a terhelésre kiugró vérnyomásérték a gyógyszeres vagy pszichés kezelés fokozására, esetleg további differenciáldiagnosztikai ténykedésre készlet. Hiányzik a terheléses vizsgálatról és az ABPM-mel észlelt vérnyomás-viselkedés összehasonlítása.

Az állásfoglalás jó néhány közleményt sorol fel, amelyek arról tudósítanak, hogy a fizikailag aktívabb férfiakon ritkább a hypertonia, hogy az alacsony fittségű személyek esélye másfélszeres a hypertonia kifejlődésére a normál fittségűekkel szemben. Nőkön és feketéken nem igazolódott ez a

megfigyelés. Az evidenciát azonban csak „C”-nek minősíti az álláspont.

A referens egybehangzóan ismeri az erre vonatkozó irodalmat, mely szerint a fittebbek cardiovascularis morbiditása és mortalitása kisebb, mint a nem fitteké, illetve fitté válva kedvezőbben alakul (5). Várhatóan a következő állásfoglalásban a fizikai aktivitás védő szerepe a magas vérnyomással szemben bizonyítottabb minősítést kap.

Az ACSM 1993-as állásfoglalása óta tucatnyi metaanalízist közöltek a random, kontrollált állóképességi jellegű testmozgás és a hypertonia kapcsolatáról szóló vizsgálatokról, a 18-79 év közötti férfiak részvételével, 4-16, átlagosan 16 hetes, napi 30-60 perces edzésprogramok hatásáról. Minden vizsgálat a vérnyomás csökkenését igazolta, annak mértéke azonban jelentősen különbözött a résztvevők és az edzésprogramok nagy varianciája mellett. 29, 44 és 54 tanulmány elemzése az átlagos vérnyomás-csökkenést 4,7/3,1 (14) 3,4/2,4 (11, 12), 3,8/2,8 (30) Hgmm-nek mutatta a kiindulási érték tekintetében normális vérnyomással is rendelkező személyeken. A 69-ből 16 tanulmányban, a 140/90 Hgmm feletti kezdeti értéket mutató betegeken az átlagos csökkenés 7,4/5,8 Hgmm volt (11). A hypertensíveken a csökkenés 6/5 Hgmm, a normotensíveken 2/1 Hgmm (16), azonban az edzés gyakorisága, a tartama, az intenzitása nem látszik a csökkenés mértékére hatással lenni. Az ABPM-mel mért vérnyomás-jellemzők sokkal megbízhatóbbak a sok mérési adat és az egésznapos kísérés miatt, noha az intenzívebb testmozgás a mérést zavarja. Az éjszakai értékeket nem befolyásolja az edzés, a nappali átlag 3,0/3,2 Hgmm-rel csökkent 11 tanulmány átlagaként. A kerékpározás (60–140 Watt) sokhetes edzésperiódusa vagy a kocogás (4 MET) alatt, steady state állapotban 7/6 Hgmm-es vérnyomás csökkenést eredményezett 8, illetve 2 tanulmány átlagaként. *Hozzávéve az edzés pulzust csökkentő hatását, az edzés a kettős szorzat jelentős csökkenését és ezzel a szívizom kímélését éri el.*

Az edzés vérnyomást csökkentő hatása A evidencia. A hypertoniások nagyobb fokú vérnyomáscsökkenése „B” evidencia. Az ambuláns és a fix terhe-

lés során mért vérnyomás csökkenés „B” erejű tény. Az egyes személyek eltérő mértékű vérnyomás csökkenése és az edzés jellemzői nem függenek össze: „B” evidencia.

A terhelést követő vérnyomás csökkenés normális jelenség, a „post-exercise hypotension” megtévesztően fenyegető hangzása. Az ABPM-mel e szituációban is kisebb mérvű, 5 Hgmm körüli csökkenést észlelnek átlagosan a hypertóniásokon, de akár 22 órán keresztül, mégpedig a magasabb kiindulási érték csökken nagyobb mértékben. Az edzés ott hat, ahol nagyobb a szükség. Érdekes, hogy már 3 perces testmozgás és már 40%-os intenzitású mozgás is észlelhető mértékű vérnyomás csökkenést okoz: alacsony a küszöb.

A testmozgás vérnyomást csökkent a nappali órák nagy részében: „B” evidencia.

A rezisztencia-edzés az utóbbi két évtizedben vonult be a cardialis rehabilitáció és prevenció fegyvertárába is, miután a meg gondolásokról fakadó korábbi félelmek a (mellék)hatásaitól indokolatlannak bizonyultak. A metaanalízis csupán 3 Hgmm-nyi vérnyomás csökkenést tulajdonít az izom-állóképesség (12–15 ismétléses gyakorlatok) és az izomerő (8–12 ismétléses gyakorlatok) következményének („B” evidencia), de az epidemiológia arra tanít, hogy 3 Hgmm-es vérnyomás csökkenés a coronaria betegséget 5–9%-kal, a stroke esélyét 8–14%-kal, a mortalitást 4%-kal csökkenti. Az ABPM-mel kísért rezisztencia edzéstanulmányok még hiányoznak.

A markolással edzett személyek nyugalmi vérnyomása is csökkent 5–8 hetes edzésszakaszt követően, de a nagy izomcsoportokkal végzendő rezisztencia edzés az indokolt, amely a nyugalmi vérnyomás jelentős csökkenéséhez vezethet. A kontrollált, random, és ABPM-mel kísért vizsgálatok hiánya miatt csak C evidenciájúnak ismeri el az állásfoglalás a rezisztencia-edzés vérnyomást csökkentő hatását, akut hatásként is.

A közlemény nem tárgyalja az újabban egyre inkább felismert tényt, hogy az edzés pozitív hatása az izom tömegének gyarapodásában amiatt is fontos, mert a

zsír és cukor anyagcsere nagyrészt az izomban zajlik, a metabolikus receptorok számának növekedése az atherosclerosis megelőzését segíti (21). Persze a napi életvitel szempontjából is fontos az erő és a mozgékonyság (ízületi mozgásterjedelem) fenntartása. Kiváló áttekintést olvashatunk a rezisztencia edzés indikációiról, kivitelezéséről, anyagcsere hatásairól a MSSE 2004 áprilisi számában (18, 27, 28). Még kevés tapasztalat olvasható az excentrikus izomedzés hatásáról a hypertóniásokon.

Az időseknek az ACSM 1998-as javallata szerinti edzése során a vérnyomás csökkenése klinikailag csekély, de epidemiológiailag jelentős. Az edzés vérnyomást csökkentő hatása nincs életkorhoz kötve: „B” evidencia. Ugyanez áll a gyermek- és serdülőkorra, ahol az obesitas járvány a vérnyomás emelkedésével párosul. Az ABPM-mel kísért edzésprogramok e korosztályban is hiányoznak. A nők sokkal kisebb arányban voltak bevonva az edzésprogramokba, a menstruációs ciklus fázisát nem vették figyelembe, de mindemellett a nők vérnyomása is csökken az egyszeri terhelést és az edzésprogramot követően („B” evidencia). Nincs meggyőző érv, amely etnikai különbséget igazolna a vérnyomás alakulását illetően az akut terhelésre vagy az edzésre, de további tanulmányokra van szükség.

Az edzésajavlat a hypertonia fokából és a rizikó („A”, „B”, „C”) mértékéből indul ki. Intenzív vagy nagyon intenzív testmozgás a 60% feletti aerob igénybevétel, s ha illet akar vagy illet kell végeznie a betegnek, akkor ergometrias terhelés kötelező előtte. A British Regional Heart Study-ből ismert, hogy a fizikai aktivitás és a cardiovascularis veszélyeztetettség J alakú összefüggést mutat, legalacsonyabb pontja az 50%-os intenzitású terhelésnél van. Az 1. és 2. fokú hypertonia és „A” vagy „B” rizikó esetén nem szükséges terheléses teszt, „C” rizikóosztály esetében sem, ha a végzendő terhelés 40%-osnál nem nagyobb. Cardiovascularis betegség, megelőző infarctus esetén, komorbid állapotokban indokolt a felügyelt, intenzív edzésprogram-kezdés, s ez sose legyen az aerob kapacitás 40–60%-a

közötti sávon kívül. A beteget az intenzitás veszélyezteti. Mindaz, ami a kettős szorzatot emeli, egyúttal arrhythmogen subendocardialis hypoxiát is jelenthet. (Az egészségesnek tudott sportolók között is előfordul szívhalál.) A „normális” vérnyomás-emelkedés MET- enként 8–12 Hgmm (bővebben: cit 7), a terhelés maximumán 160–220 Hgmm-t szoktak mérni, nőknél alacsonyabban, mint a férfiakon. A terhelést 250/115 Hgmm-es értéknél abbahagyatják a beteggel (Referens a 220–230/120 értéket tarja a megállítási kritériumának, nincs indok, amiért tovább terhelnének, hiszen ilyen testmozgást tiltani kell. A versenysportolókon statikus erőgyakorlatok alatt 350–450 Hgmm-es vérnyomást is mértek az artériákban). Az edzés során 220/105 Hgmm fölé ne emelkedjék a vérnyomás. A mandzsettát a karon hagyva végezze a beteg a testmozgást, a felfújást lehetőleg még a mozgás alatt végezzük el, hogy a megálláshoz minél közelebbi időpontban mérhessünk.

Az edzésajavlat lényegileg követi a „mindenkinek ajánlott” FITT sémát (frekvencia, intenzitás, time, típus): lehetőleg a hét minden napján legalább 30 perces lihegtető, megizzasztó, a nagy izomcsoportokkal végzett, a pulzustartomány 50–80%-át vagyis az aerob kapacitás 40–70%-át igénybe vevő bármilyen testmozgást végezzünk. (A pulzustartomány a maximális mínusz nyugalmi pulzus. A maximális pulzus a 220 mínusz évekkel becsülhető, ha gyógyszer vagy kórállapot nem befolyásolja.) Ehhez adódik az izomállomány és a mozgatórendszer megóvására hetente kétszer javasolt rezisztencia edzés (24). Ennek a kivitelezése tanítandó: folyamatos légzéssel („beszélek, füttyölök, énekelek”) 15–20 ismétléses – izom-állóképességet fejlesztő – gyakorlatokkal kell alapozni, a 8–12 ismétléses erőgyakorlatok csak hónapok múlva következhetnek, a sportolók 1–6 ismétléses gyakorlatai nem a betegeknek valók. Mindemellett nem kell tartani a stroke vagy egyéb vascularis esemény veszélyétől, ezek nem gyakoribbak a fenti testmozgás során a hypertóniásokon sem. A nagyobb mellúri nyomás a háti gerincszakaszban áttevődik a liquor-

térre, így az agy nyomásfokozódása kompenzálja az agyi erek – a szisztémás keringéshez képest egyébként kevésbé növekvő – nyomását. A testmozgás önmaga egy-két óra hosszát fokozza a cardiovascularis esemény bekövetkeztét, de a nap – és az élet – többi órájában sokkal nagyobb védelmet nyújt ezek ellen. A megelőzést a fokozatosság, az egyes edzésen a bemelegítés és a levezetés, a szakszerű edzésfelépítés, az időnkénti vérnyomásmékontroll, a mozgásprogramhoz igazodó gyógyszerelés, a hőleadás biztosítása, a dehidráció megelőzése jelenti.

Az edzés intenzitása mérsékelt-közepes, az aerob kapacitás 40–60%-a közötti legyen, ami a húszfokú Borg skálán a 12–13-as szubjektív nehézség-érzés értéknek felel meg. Cardiovascularis védelem szempontjából a 40% körüli intenzitás jelenti a küszöböt: az ennél is enyhébb mozgás is jól eshet, de alig védi az ereinket, alig javítja cukoranyagcserénket, alig befolyásolja a lipideket.

Leggyakrabban a 30–60 perces folyamatos testmozgást szorgalmazzák, mint amilyen a gyaloglás, de például az úszáshoz szokás, a kocogás megszokásának első hónapjaiban a rövid pihenőkkel megszakított intervallum jellegű mozgás pszichológiailag is kedvezőbb. A napi többszöri tíz perces tevé-

kenység is éppen olyan hatásos, mint az egyszeri, tartós.

Specialitások adódnak a gyógyszerelés tekintetében: a nem szelektív béta-blokkolók nem valók az aktív személyeknek, a diureticumok is zavarhatják őket, illetve a teljesítményt. Hypotensiós epizódusok előfordulhatnak, a megfelelő levezetés ezeket enyhíti. Ha angina vagy egyéb tünet behatárolja a terhelhetőséget, ettől 10 pulzusütemmel enyhébb testmozgást szabad végezni. Hajlamos a hypertóniás és túlsúlyos beteg a hőpangásra (ruházat, szellőzés).

Az edzés alapvetően aerob legyen („A” evidencia), kiegészítő rezisztencia gyakorlatokkal („B” evidencia).

Az edzés hatás mechanizmusai közül az egyetlen biztos a sympathicus tónus csökkenése, a perifériás érellenállás csökkenése az ellenállások tágulásával. A renin-angiotenzin-rendszer nem vesz részt az edzés alkalmazkodásában. Az erek tágulékonyasága, reagáló készsége az edzéssel javul, egyes biomarkerek, mint pl. az endotelin-1 jelzi az edzés hatást, a nitrogén-oxid fokozott termelődését, illetve hatékonyságát. Az endotheldiszfunkció visszafordítható az edzéssel. Kedvező strukturális érváltozások is bekövetkezhetnek.

Az edzés vérnyomást csökkentő hatása genetikai tényezőktől 17%-ban

függ, jónéhány gén került gyanúba. Tény azonban, hogy az egyének nem egyformán válaszolnak ugyanazon edzésbehatásra, és akadnak olyanok, akiknek a vérnyomása nem csökken az edzésre, ám a szóba jövő egyéb körülményeket, a hypertonia esetleg eltérő patomechanizmusát még nem vizsgálták.

Összefoglalóan az állásfoglalás evidenciái a következők:

- „A” szinten evidens, hogy a dinamikus testmozgás csökkenti a vérnyomást normális és magas vérnyomású személyeken. A magas vérnyomású személyeknek aerob testmozgást kell végezniük.
- „B” szinten evidens az, hogy a hypertóniások vérnyomása nagyobb mértékben csökken az edzésre, hogy az ambuláns és a fix terhelés során csökken a vérnyomás, melyet az edzésfajta, -tartam, -intenzitás stb. nem látszik befolyásolni. A hatás csaknem egész nap eltart. A rezisztenciaedzés is hatékony vérnyomás csökkentő mozgásfajta. Időseken és a gyermek-serdülőkorban is csökkenti az edzés a vérnyomást, nőknél és férfiakon egyaránt, etnikai különbség nélkül.
- A többi érintett terület „C” vagy „D” súlyú bizonyítékokkal bír.

IRODALOM

1. A hypertóniabetegség kezelésének szakmai irányelvei. A Magyar Hypertónia Társaság Állásfoglalása. Hatodik, módosított és kiegészített kiadás 2003. Szerk Kiss István Háziorv. Tk. Szemle 2003; 9:288-324.
2. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. Med Sci Sports Exerc 1998; 30:992-1008.
3. American College of Sports Medicine: Physical activity, physical fitness, and hypertension. Position Stand Med Sci Sports Exerc 1993; 25:No 10, i-x.
4. American College of Sports Medicine: Exercise and hypertension. Position paper. Med Sci Sports Exerc. 2004; 34:533-553.
5. Apór P. A fitness/fizikai aktivitás mértéke a cardiovascularis kockázatot befolyásoló tényező. Orv Hetil 2004;
6. Apór P. Rehabilitációs edzésprogramok belbetegségekben. Orv. Hetil 1999; 140:579-85.
7. Apór P. A hypertóniások gyógyítása fizikai aktivitással. Hypertonia és Nephrologia 1997; 1:172-176.
8. Bacon SL, Sherwood A, Hindenliter A, Blumenthal JA. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. Sports Med 2004; 34:307-316.
9. Craddock SR, Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Swain MC: The DASH diet and blood pressure. Curr Atheroscler Rep 2003; 5, 484-491.
10. European Society of Hypertension. Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-1053.
11. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. Med Sci Sports Exerc 2001; 33:(Suppl.) S484-94.
12. Fagard RD. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. Med Sci Sport Exerc 1999; 31:(Suppl.) S624-630.
13. Guidelines: Hypertension prevention and management. JNC 7. Journal Watch Cardiology 2003; 06:13.

14. Halbert JA, Silagyi CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens* 1997; 11:641-649.
 15. Jákó P. A testedzés szerepe néhány belbetegség megelőzésében. *Orv Hetil* 1997; 136:2379-2384.
 16. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol* 2001; 4:73-80.
 17. Kotke TE, Stroebel RJ, Hoffman RS. JNC 7 – It's more than high blood pressure. *JAMA* 2003; 289:2573-2575.
 18. Kraemer WJ, Nindl BC, Ratames NA, Gotshalk NA, Volek JS, Fleck SJ, Newton RU, Hakkinen K. Changes in muscle hypertrophy in women with periodized resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:697-708.
 19. Kraemer WJ, Rataames NA. Fundamentals of resistance training: Progression and exercise Prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:674-688.
 20. MacKnight JM. Exercise considerations in hypertension, obesity and dyslipidemia. *Clin Sports Med* 2003; 22:101-122.
 21. Meyer K, Foster C. Muslekaufbau im Zentrum des kardiovaskulären Trainings. *Dtsch Ztschr Sportmed* 2004; 55:70-74.
 22. Pavlik G, Bánhegyi A, Olexo Zs, Sidó Z, Frenkl R. A rendszeres edzés szerepe a hypertonia prevenciójában és kezelésében *Hypertonia és Nephrologia* 2002; 6:77-85.
 23. Pavlik G. A rendszeres testedzés szerepe a hipertónia megelőzésében és kezelésében. *Komplementer Medicina* 1999; 3, No 9.
 24. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription. *Circulation* 2000; 101:828-833.
 25. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schnellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network metaanalysis. *JAMA* 2003; 289:2534-2544.
 26. The seventh report of the National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
 27. Thyfault JP, Richmond SR, Carper MJ, Pottenger JA, Hulver MW. Postprandial metabolism in resistance versus sedentary males. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:709-16.
 28. Volek JS. Influence of nutrition on responses to resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:689-96.
 29. Wallace JP. Exercise in hypertension. *Sports Med* 2003; 33(8):585-98.
 30. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Rocella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002, 288, 1882-8. *JAMA-HU* 2003, 5, No 2, 123-130.
 31. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Int Med* 2002; 136:493-503.
 32. World Health Organization-International Society of Hypertension 2003 statement on the management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-1992.
 33. Zimmerman E, Wylie-Rosett J. Nutrition therapy for hypertension. *Curr Diab Rep* 2003; 3:404-3411.
-

A lisinopril és az amlodipin fix kombinációjának előnyei az antihypertensív terápiaiban

A **HYP**ertoniában adott **AM**lodipin 5 mg és **L**isinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és **Együtt** alkalmazott **T**erápiaként (**HAMLET**).
Multicentrikus vizsgálat eredményei

Advantages of lisinopril amlodipin fix combination therapy in hypertension

A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipin 5 mg and lisinopril 10 mg administered separately and in combination in hypertension

Farsang Csaba a HAMLET Vizsgálók* nevében

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):72–78.

ÖSSZEFOGLALÁS Szerző áttekinti az antihypertensív terápia legfontosabb szempontjait az alkalmazott terápiás kombinációk szempontjából, s foglalkozik a kalciumantagonista + ACE-gátló kombináció előnyeivel a kezelés hatékonysága és szervprotektív hatása miatt. Tárgyalja az amlodipin és a lisinopril legfontosabb farmakokinetikai és farmakodinámiai jellemzőit különös tekintettel a hasonlóságokra. Ismerteti a HAMLET elnevezésű multicentrikus, randomizált, kettős-vak, csoport-kontrollos vizsgálatban alkalmazott amlodipin, lisinopril és e két hatóanyag kombinációjának összehasonlításával szerzett legfontosabb tapasztalatokat essentialis hypertoniás betegekben. Kiemeli, hogy a kombinációs kezelés előnye elsősorban a systolés vérnyomás csökkentésében jelentős. Hangsúlyozza a kombináció jó tolerálhatóságát és relatíve kevés mellékhatását, s kiemeli jelentőségét a mindennapi gyakorlat szempontjából.

Kulcsszavak: antihypertensív terápia, multicentrikus vizsgálat, lisinopril és az amlodipin fix kombinációja

ABSTRACT Author gives an overview on the most important features of antihypertensive therapy in the light of antihypertensive combinations. Describes the advantages of the calcium antagonist + ACE-inhibitor combination because of its enhanced efficacy and organ protective effect. The most important pharmacokinetic and pharmacodynamic features of amlodipine and lisinopril are also detailed with emphasis on similarities. The most important results are described of the multi-centre, randomised, double-blind, parallel group-controlled HAMLET trial involving hypertensive patients treated by amlodipine or lisinopril or the combination of the two. The advantages of combination treatment in controlling systolic blood pressure are outlined. The good tolerability and relative rare adverse events in the combination-treated group of patients are also emphasized in the light of everyday practice.

Key words: antihypertensive treatment, multicentric study, fix combination

Levelezési cím:

Prof. Dr. Farsang Csaba
Semmelweis Egyetem
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u 2/a
Tel: 210 0279, Fax: 313 0250
e-mail: farsang@bel1.sote.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A fix kombinációról általában
A kalciumantagonista + ACE-gátló
kombináció előnyei

Az amlodipin és a lisinopril kombinációjának előnyei

A HAMLET-vizsgálat ismertetése

Vizsgálati eredmények

Eredmények megbeszélése és következtetések

Irodalom

* A Vizsgálók és munkatársaik nevét és munkahelyét a közlemény végén soroljuk fel

BEVEZETÉS

A FIX KOMBINÁCIÓKRÓL ÁLTALÁBAN
Számos vizsgálat adata mutatja, hogy a hypertoniás betegeknek csak egy kisebb része (mintegy 30%-a) tehető monoterápiával normotenzívvé. Két, egymást a hatásmechanizmusuk alapján kedvezően kiegészítő gyógyszer a betegek többségében (60–80%-ban) képes a vérnyomást a normális szintre (140/90 Hgmm alá) csökkenteni.

A fix kombinációk akkor javasoltak a hypertoniás betegek kezelésére, ha

- a két szer hatása összeadódik, ezért az egyes alkotóelemek dózisa kicsi, s emiatt az alkotórészekre jellemző mellékhatások kialakulásának valószínűsége csekély.
- a kombinációban alkalmazott két szer mellékhatása(i) egymást semlegesíthetik.

A betegek terápiás együttműködő készsége (compliance) jelentősen javul, ha naponta csupán egy alkalommal kell gyógyszert szedniük. Mind ezen előnyhöz még hozzájárul az is, hogy a terápiás compliance jobb, ha nem két, hanem csak egy tablettát kell bevenniük (1, 2).

A nemzetközi (JNC-7, ESH/ESC 2003) és a hazai terápiás útmutató (MHT 2003) a következő, bizonyítottan hatásos kombinációk alkalmazását javasolja (3):

- béta-blokkoló + diureticum;
- béta-blokkoló + kalciumantagonista;
- béta-blokkoló + alfa-1-blokkoló;
- diureticum + ACE-gátló;
- diureticum + alfa-1-blokkoló;
- *kalciumantagonista + ACE-gátló.*

A KALCIUMANTAGONISTA + ACE-GÁTLÓ KOMBINÁCIÓ ELŐNYEI

A hypertonia-okozta szervkárosodások (balkamra-hypertrophia, renalis parenchyma károsodás, érfali remodelling) kivédésére, illetve a már kialakult szervkárosodások visszafejlesztésére vagy további súlyosbodásuk megállítására a kombináció mindkét komponense bizonyítottan alkalmas, s együttadásuk esetén hatékonyságuk fokozódik. Különösen érvényes ez a

megállapítás a hypertoniával szövődött diabeteses nephropathia esetén.

A dihidropiridin típusú kalciumantagonisták (pl. amlodipin) leggyakoribb mellékhatása a bokaoedema kialakulása az alkalmazott dózistól függ. A nagyobb adag (10–15 mg/die) amlodipin igen sok esetben képes lenne a betegek vérnyomását normalizálni, azonban a dózissal arányosan kialakuló lábszárasarcsa miatt a betegek gyakran nem tolerálják a szokásos terápiás adag (5–10 mg) további növelését. Az ACE-gátlók kombinálásával az amlodipin dózisa csökkenthető, ezen kívül az ACE-gátlók gátolják a dihidropiridin típusú kalciumantagonisták lábszároedemát okozó hatását (az ACE-gátlók a posztkapillaris venulák dilatációjával csökkentik a kalciumantagonisták okozta prekapillaris arteriola dilatáció által fokozott kapillaris hidrosztatikus nyomást).

A dihidropiridin típusú kalciumantagonisták a kialakuló jelentős vasodilatatio miatt a betegek egy részében kismértékű tachycardiát okozhatnak. Ez a mellékhatás nem jellemző a gyógyszercsoportra, azonban a mindennapi gyakorlatban időnként jelentkezik. Az ACE-gátlók az angiotenzin-II-nek a noradrenalin felszabadulását serkentő praesynapticus hatását csökkentik az angiotenzin-II termelődésének gátlása útján. Ennek következtében csökkentik a centrális sympathicus tónust, így a vasodilatatio következtében nem jön létre tachycardia.

A kalciumantagonisták és az ACE-gátlók is csökkentik az önálló rizikófaktoroként elismert balkamra-hypertrophia, s ez a kedvező hatásuk egymást potenciózza.

A kalciumantagonisták és az ACE-gátlók is csökkentik a hypertonia okozta érfali károsodások kialakulását (endotheldysfunctio, remodelling, atherosclerosis). Ez a kedvező hatásuk is összeadódik.

A kalciumantagonisták és az ACE-gátlók is csökkentik a hypertonia okozta proteinuriát, s gátolják a parenchymás vesebetegség progresszióját. Ez a kedvező hatásuk összeadódik.

A kalciumantagonisták antianginás hatása jól ismert, s az ACE-gátlók bizonyítottan kedvezőek ischaemiás szívbetegség esetén.

AZ AMLODIPIN ÉS A LISINOPRIL KOMBINÁCIÓJÁNAK ELŐNYEI

A két szer farmakokinetikai hasonlóságai

A *lisinopril* felszívódása lassúbb, mint a többi ACE-gátlóé, s nem metabolizálódik a szervezetben, hanem változatlan formában ürül ki a vizelettel. Egyszeri 10 mg orális dózis bevétele után követően a plazmakoncentráció csúcsa 6–8 óra múlva mérhető. Ekkor mutatható ki az ACE-gátlás maximuma is és a vérnyomáscsökkentő hatás csúcsa is (utóbbi az egyéntől függően a bevitel után 4–10 óra múlva). Ismételt dózizálás esetén az állandó plazmakoncentráció a 3. naptól várható. Miután a szer vízdoldékony, nem kötődik a plazmafehérjékhez, csak az ACE-hez. A szert teljes mértékben a vese választja ki glomerulusfiltrációval. Eliminációja bifázisos, a lassú elimináció az ACE-hez történő kötődés helyéről való leválás után történik, a terminalis elimináció félideje 30 óra körül van. Már relatíve kis adag (10 mg) bevétele után négy órával a plazma ACE-gátlása 90–95%-os, 24 óra múlva még mindig 80–85%-os, és még 72 órával a gyógyszer bevétele után is kimutatható. In vitro ACE-gátló hatása 15-ször erősebb, in vivo hatékonysága pedig 26,3-szor erősebb a captoprilénál.

Az *amlodipin* felszívódása lassú, közel 100%-os, s a biohasznosulása 64–80%-os (utóbbi kitűnik a korszerű, hosszú hatású dihidropiridin típusú kalciumantagonisták közül). A plazmakoncentráció csúcsa a bevitel után szintén 12 órával mérhető. A májban lassan metabolizálódik, s az inaktív metabolitok a vizelettel és a széklettel ürülnek ki. A lassú felszívódás és metabolizmus, illetve kiürülés (eliminációs félideje közel 60 óra!) miatt a hatása igen tartós. Eliminációja időskorban még lassúbb. Vesekárosodás az amlodipin plazmakoncentrációját nem befolyásolja, és az eliminációt sem nyújtja meg. Májkárosodás esetén azonban a szer plazmakoncentrációja jelentősen megnő. Az amlodipin vascularis szelektivitási indexe 80, azaz a szer 80-szor erősebben kötődik a vascularis simaizomhoz, mint a myocardiumhoz.

A két szer farmakodinámiás hasonlóságai

A *lisinopril* egyszeri adagjának vérnyomáscsökkentő hatásmaximuma a bevételtől számított 4–10 óra között van, s a hatás több, mint 24 óráig (28–36 óráig) tart. Előnyös, hogy lisinopril-kezeléskor megmarad a normális circadian vérnyomásritmus, s az is, hogy a szívfrekvenciát és a perctérfogatot a szer nem befolyásolja. Tartós szedés esetén a teljes perifériás érellenállást csökkenti, emiatt csökken a vérnyomás. Jelentősen redukálja a balkamra hypertrophiát. Már relatíve rövid ideig (8 nap) tartó alkalmazásakor jelentősen javítja az arteriás compliance-t. A vese véráramlását fokozza, s a normális veseműködésű betegekben nem változtatja meg a glomerulusfiltrációt. Többszöri bevétel után a vérnyomáscsökkentő hatás hosszabb ideig tart, mint egyszeri adag alkalmazásakor. A normális diurnális ritmus nem változtatja meg. Napi egy alkalommal, 5–10 mg-os adag alkalmazásakor olyan idős betegekben, akiknél az éjszakai vérnyomáscsökkenés nem, vagy csak kismértékű volt, lisinopril éjszaka is csökkentette a vérnyomást visszaállítva ezáltal a normális circadian ritmust. Más adatok is amellett szólnak, hogy a lisinopril éjszaka is hatásosan csökkenti a vérnyomást, de a normális circadian vérnyomásprofil változatlanul hagyja.

Az *amlodipin* vérnyomáscsökkentő hatása a bevétele után mintegy 8 óra múlva kezdődik s a hatás tartama jelentősen meghaladja a 24 órát (36–42 óra). Emiatt a maradékhatás/csúcs hatás aránya közel 1,00. Hatásában szintén a teljes perifériás érellenállás redukciója vesz részt. Az amlodipin sem változtatja meg sem a perctérfogatot, sem a circadian ritmust. Tartós alkalmazáskor sem okoz tachycardiát. Fokozza a coronariaáramlást, s emellett bizonyítottan csökkenti az atherosclerosis kifejlődését. A nagyvérköri hatása mellett a pulmonalis hypertoniát is csökkenti. Metabolikus káros hatása nincs. A renalis vascularis rezisztenciát is csökkenti, ezért fokozza a vesék véráramlását hypertoniás betegekben. A microalbuminuriát vagy nem változtatja meg, vagy csökkenti. Gátolja a mesangialis

sejtek proliferációját, így ez a hatása kedvező lehet a mesangioproliferatív nephropathiás betegek hypertoniájának kezelésében. A thrombocyták membránjának fizikokémiai tulajdonságait úgy változtatja meg, hogy ennek következtében csökken az ATP- vagy kollagénindukált aggregáció hypertoniás betegekben. Az amlodipin is csökkenti a balkamra-hypertrophiát és a vascularis hypertrophiát hypertoniás betegekben. Alkalmas a hypertonia minden formájának (primer és szekunder) kezelésére fiatal- és időskorban egyaránt. Mivel hatása lassan fejlődik ki, vele szemben nem alakul ki szervezeti ellenreguláció. Dohányzás vagy nemszteroid gyulladásgátlók alkalmazása nem gátolja az antihypertensív, illetve antianginás hatását (4-7).

A mindennapi hazai gyakorlatban az ACE-gátló + kalciumantagonista kombináció egyike a leggyakoribbaknak (8). A fent felsorolt előnyök alapján logikus választás volt a lisinopril és az amlodipin kombinációjának alkalmazása. Ennek hatását multicentrikus vizsgálatban (HAMLET-vizsgálat) hasonlítottuk össze a kombináció egyes komponenseinek effektusával. A következőkben e vizsgálat eredményeit ismertetjük.

A HAMLET VIZSGÁLAT ISMERTETÉSE

A VIZSGÁLAT CÉLJA

A monoterápiában alkalmazott lisinopril (10 mg/die) vagy amlodipin (5 mg/die) vérnyomáscsökkentő hatékonyságát, tolerabilitását és biztonságosságát összehasonlítani e két szer kombinációjával (10 mg lisinopril + 5 mg amlodipin).

A VIZSGÁLATBA BEVONT BETEGEK

18 és 65 év közötti, essentialis hypertoniában (vérnyomás 140–179/90–99 Hgmm) szenvedő, kezeletlen, vagy nem kellően kontrollált nő vagy férfibeteg.

A VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A vizsgálati terv megfelelt a Fázis IV, multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált, kettős-vak (a placebo be-

vezető fázisban egyszerű vak), parallel-csoportos „háromkarú” vizsgálat elveinek. A vizsgálatba vagy kezeletlen, vagy rosszul kezelt (vérnyomás >140/90 Hgmm) hypertoniás beteg kerülhetett be. Utóbbi csoportban a 14 napig tartó „kimosási periódust” követte a vizsgálati szakasz. A vizsgálat egy 14 napig tartó placebokezelést tartalmazó *bevezető szakaszból* és egy 8 hétig tartó *aktív kezelésszakaszból* állt, melyben a betegek random szelektálva 3 csoportba kerültek: vagy napi 10 mg lisinopril, vagy 5 mg amlodipint, vagy e két szer kombinációját kapták úgy hogy minden beteg minden nap, reggel 8 és 9 óra között 2 tablettát vett be: vagy lisinopril és placebót, vagy amlodipint és placebót, vagy lisinopril és amlodipint. A lisinopril-placebo és az amlodipin-placebo tabletták küllemre teljesen megegyeztek az aktív hatóanyagot tartalmazó tablettákkal. A randomizáció számítógéppel, a *Statistica for Windows v 5.1* program használatával történt. A statisztikai feltételek érvényesíthetősége miatt a vizsgálatból kiesett betegeket új betegek bevonásával helyettesítettük úgy hogy a vizsgálatot befejező betegek száma >150 legyen: 50–50 beteg/vizsgálati kar. A betegek a vizsgálat ideje alatt más, a vérnyomást befolyásolni képes gyógyszert nem kaphattak. A szekunder hypertoniát, a terhességet, a súlyos cardiovascularis, illetve renalis szövődményeket (myocardialis infarctus, illetve cerebrovasularis esemény a megelőző 3 hónapban, veseelégtelenség), a malignus betegségeket, a súlyos máj-, illetve tüdőbetegséget, a hyperkalaemiát és obesitást (BMI >35 kg/m²) a megfelelő klinikai vizsgálatokkal kizártuk. Az anamnesisben szereplő angioneuroticus oedema és a fogamzóképes nőbetegen nem biztonságos fogamzásgátlás szintén kizáró ok volt. Amennyiben egy beteg vérnyomása elérte, vagy meghaladta a 180/110 Hgmm-es értéket, akkor a beteget a vizsgálatból kivontuk és megfelelő antihypertensív terápiában részesítettük.

A vérnyomást egymás után két alkalommal (egy perces különbséggel), validált higanyos vérnyomásmérővel azonos személyek mérték [az elfogadott Útmutatóknak (3) megfelelően]

a vizsgálati napon reggel, azonos karon, ülő testhelyzetben, mielőtt a beteg az aznapi gyógyszert bevette a szűréskor (–14. nap), a vizsgálat elkezdésekor (0 nap), valamint a gyógyszer-szedés 14. és 70. napján. A statisztikai számításokhoz a két mért érték átlagát vettük figyelembe. A vérnyomást a gyógyszerhatás becsült csúcsán (a gyógyszerek bevétele után 6–8 órával) szintén megmértük a kezelés 42. és 70. napján. Jól reagálónak minősítettük azt a beteget, akinél a kezelés hatására a vérnyomás normalizálódott ($<140/90$ Hgmm), vagy legalább $20/10$ Hgmm-rel csökkent az alapállapothoz viszonyítva. A szívfrekvenciát az arteria radialis 1 percig történő tapintásával állapítottuk meg.

A vérnyomásmérést követően rutin fizikális vizsgálat (testtömeg és magasságmérés is), EKG (12 elvezetés) és biztonságossági rutinlaboratóriumi vizsgálat (vesefunkció, májenzimek, vérkép, vizelet, elektrolitok, vércukor, terhességi teszt) is történt.

Az alkalmazott kezelés hatékonyságát a vérnyomás (systolés és diastolés) változása jelezte.

A betegek terápiás együttműködését (compliance) az előírt és a ténylegesen elfogyasztott tabletták számának %-os arányával jellemeztük. A nemkívánatos eseményeket minden vizit alkalmával regisztráltuk.

Statisztikai analízisre ANOVA, Mann-Whitney-Wilcoxon, χ^2 , illetve kétmintás „t” tesztekkel használtunk. Intention To Treat (ITT) és Per Protocol (PP) analízis egyaránt történt. A számításaink szerint ahhoz, hogy a klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést (10 Hgmm) megállapíthassuk, kezelési csoportonként 50 beteg, összesen 150 betegnek kell a vizsgálatot befejeznie (5% I-es típusú hibával és 80% -os statisztikai erővel számolva). A mintegy 30% -os kiesést (drop-out) várva tehát legalább 195 beteget kellett randomizálnunk. A statisztikai szignifikancia szintjét 5% -ban állapítottuk meg.

A vizsgálat a Good Clinical Practice (GCP) elveinek messzemenő betartásával történt. Minden beteg írásban adott beleegyező nyilatkozatot. A vizsgálatot az ETT Klinikai Farmakológiai és Etikai Bizottsága jóváhagyta

és az Országos Gyógyszerészeti Intézet engedélyezte, s végrehajtása ellen a helyi Etikai Bizottságok (RKEB, IKEB) sem emeltek kifogást.

VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK

A vizsgálatához 229 beteget szűrtünk, és 195 beteget (109 férfi, 86 nő) randomizáltunk. Átlagos életkoruk $48,6$ (± 10) év, testmagasságuk $170,4$ ($\pm 9,4$) cm, súlyuk $80,9$ ($\pm 14,8$) kg, testtömeg indexük $27,7$ ($\pm 3,7$) kg/m² ($X \pm SD$) volt, s $23,5\%$ -uk dohányzott. Randomizációkor a lisinopril-csoportba 68 , az amlodipin csoportba 63 , a kombinált kezelésű csoportba 64 beteg került. A fent részletezett alapadataik statisztikailag nem különböztek. 14 beteg vérnyomása a kimosási periódusban normális volt ($<140/90$ Hgmm), ezek nem folytatták a vizsgálatot, így az ITT populáció 181 betegből állt. A vizsgálat folyamán 6 beteg esett ki, ennek oka a rossz compliance, nem megbízható fogamzásgátlás, ill. a laborvizsgálat elhagyása volt. Ennek megfelelően a PP populációt 175 beteg (lisinopril csoportban 61 , az amlodipin csoportban 55 , a kombinált kezelésű csoportban 59 beteg) alkotta. Nem volt szignifikáns különbség az ITT és a PP populáció adatai között, ezért az alábbiakban az ITT populáció adatait ismertettük.

VÉRNYOMÁSRA GYAKOROLT HATÁS

A maradékhatást tekintve a vérnyomás systolés és diastolés értéke mindegyik

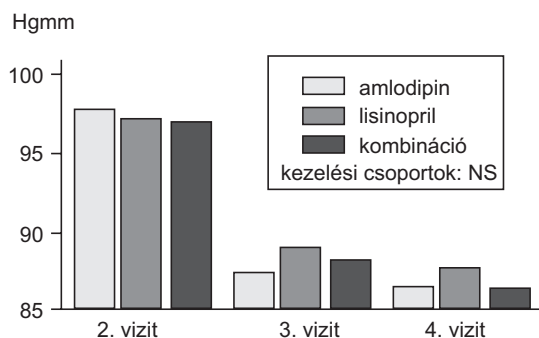
betegcsoportban jelentősen csökkent a kezelés hatására:

az amlodipinnel kezeltékben $155,4$ ($\pm 10,2$)/ $97,7$ ($\pm 4,9$)-ról $140,8$ ($\pm 13,7$)/ $86,3$ ($\pm 7,1$)-re, a lisinoprillel kezeltékben $156,4$ ($\pm 10,4$)/ $97,3$ ($\pm 5,7$)-ről $139,8$ ($\pm 12,9$)/ $87,2$ ($\pm 7,7$)-re, a kombinált kezelésű csoportban pedig $156,4$ ($\pm 9,6$)/ $97,5$ ($\pm 5,0$)-ról $136,3$ ($11,9$)/ $86,0$ ($\pm 6,6$) Hgmm-re.

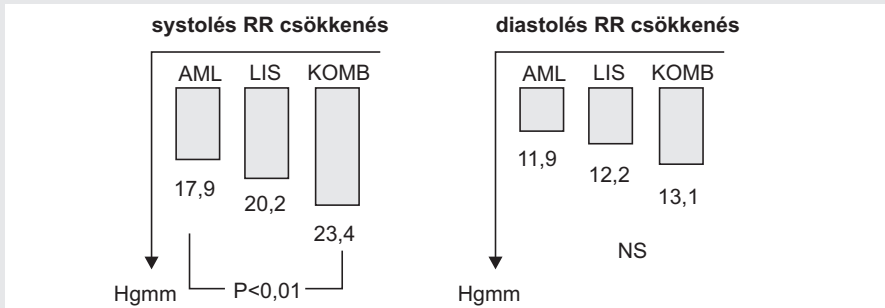
A diastolés vérnyomásra gyakorolt hatás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a három különböző kezelési csoportban, ezt szemlélteti az 1. ábra.

A systolés vérnyomás a kombinációs kezelésben részesült betegekben szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent ($-20,1 \pm 13,6$ Hgmm), mint az amlodipin ($-14,7 \pm 13,0$ Hgmm) monoterápia esetén. Ez a vérnyomáscsökkenés a lisinopril-monoterápiához ($-16,8 \pm 10,2$ Hgmm) viszonyítva szintén nagyobb, de ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Az eltérés a kombinációs és az összevont monoterápiás csoport systolés vérnyomáscsökkenése között szintén szignifikánsnak ($p < 0,0236$) bizonyult.

A csúcshatást vizsgálva a vérnyomás az amlodipinnel kezeltékben $154,9$ ($\pm 10,5$)/ $97,9$ ($\pm 4,3$)-ról $136,5$ ($\pm 12,6$)/ $86,6$ ($\pm 5,7$)-re, a lisinoprillel kezeltékben $156,1$ ($\pm 11,6$)/ $96,6$ ($\pm 5,7$)-ről $135,9$ ($\pm 4,2$)/ $84,9$ ($\pm 7,6$)-ra, a kombinált kezelésű csoportban pedig



1. ábra. A diastolés vérnyomás változása ülvé a maradékhatás idejében



2. ábra. A systolés és a diastolés vérnyomás változása ülvé a csúcshatás idejében

155,3 ($\pm 10,6$)/96,2 ($\pm 5,4$)-ről 131,8 ($\pm 11,2$)/83,1 ($\pm 6,6$) Hgmm-re csökkent.

A diastolés vérnyomásra gyakorolt csúcshatás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a három betegcsoport adatai között.

A systolés vérnyomást a csúcshatás becsült idején a kombinációs kezelés szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette ($-23,4 \pm 10,0$ Hgmm), mint az amlodipin-kezelés ($-17,9 \pm 10,7$ Hgmm), de nem volt különbség a kombinációs kezelés és a lisinopril monoterápia ($-20,2 \pm 11,4$ Hgmm) csúcshatásra gyakorolt effektusa között, noha a kombinációs kezelés nagyobb számértéket mutatott. A kombinációs kezelés szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a monoterápiás csoportok összevont értékei ($p=0,0060$). Az ismertetett adatokat szemlélteti a 2. ábra.

A kezelésre jól reagálók arányában a maradékhatás idején nem volt szignifikáns különbség a kombinációs kezelésű csoport (68,9%) és az amlodipin (73,7%), illetve a lisinopril (69,3%) monoterápiás csoportok adatai között. Ezzel szemben a csúcshatás becsült idején szignifikáns előny mutatható ki a kombinációs kezelésű csoportban (90,1%) az amlodipin (79,3%; $p=0,0333$) és a lisinopril (75,8%; $p=0,0080$) monoterápiához, illetve a monoterápiák összevont adataihoz ($p=0,0098$) képest, ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a két monoterápiás csoport adatai között (3. ábra).

A pulzusszám a betegek mindhárom csoportjában kismértékben csökkent a vizsgálat folyamán. Az amlodipinnel kezelt betegekben 80,7 ($\pm 9,5$)-ről 77,8 ($\pm 10,9$)-re, a lisinoprillel kezelt betegekben 80,8 ($\pm 7,7$)-ről 78,6 ($\pm 11,69$)-ra, a kombinált kezelésű csoportban pedig

80,0 ($\pm 8,7$)-ről 78,0 ($\pm 10,69$) szívütem/min-re. Ezek az eltérések egyik esetben sem voltak statisztikailag szignifikánsak.

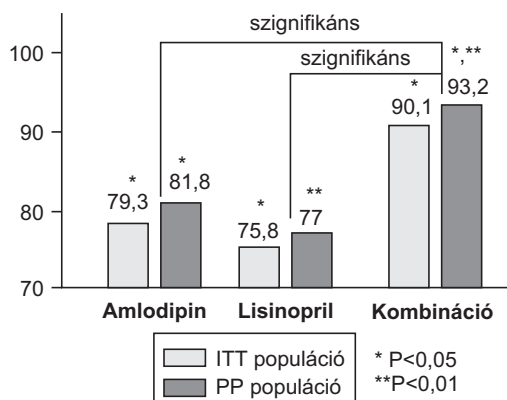
A betegek terápiás együttműködése (compliance) a bevett és az előírt tabletták %-os aránya alapján ítélve mindhárom betegcsoportban kitűnő volt. Mindössze két beteg esetében volt a compliance 60–80% között, a többi beteg esetében ez 100%-nak bizonyult.

Tolerabilitás. A fizikális vizsgálat és a laboratóriumi vizsgálatok adatai szerint nem volt különbség a három csoport adatai között. Ezek az értékek a vizsgálat folyamán nem változtak.

Nemkívánatos események. Egy súlyos nemkívánatos esemény fordult elő mely nem volt összefüggésben az alkalmazott kezeléssel (arthroscopia történt hospitalisatioval), mely a protokoll szerint folytatódott a vizsgálat végéig. Összesen 45 beteg jelzett 97 nem súlyos nemkívánatos eseményt. Három beteget vontunk ki a vizsgálatból nemkívánatos esemény miatt. Az egyik betegnél a fejfájás (lehetséges kapcsolatot jeleztek a kezeléssel), egy betegnél a placebo bevezető periódusban történt vérnyomás emelkedés miatt, egy beteg pedig a placebo bevezető periódusban a neki javasolt szívkatéterezés és valószínűsíthető szív műtét miatt nem kívánt a további vizsgálatban részt venni. Az amlodipinnel kezelt csoportban 9 beteg a kezeléssel valószínűleg összefüggő eseményt, 7 beteg a kezeléstől valószínűleg független eseményt jelzett. A lisinopril-csoportban a 8 beteg a kezeléssel feltehetően összefüggő, 5 beteg pedig a kezeléstől valószínűleg független eseményről számolt be. A kombinált kezelésű csoportban 7 beteg a kezeléssel valószínűleg összefüggő, míg 7 beteg attól feltehetően független eseményt említett. A nemkívánatos események gyakorisága statisztikailag nem különbözött a három csoportban.

EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A HAMLET-vizsgálatban részt vett betegek jól reagáltak az alkalmazott amlodipin vagy lisinopril vagy a két szer kombinációjával történt kezelés-



3. ábra. Responderráta a csúcshatás idején

re. Ennek eredményeképpen jelentős részükben a vérnyomás normalizálódott, vagy jelentősen csökkent. A kombinációs kezelés hatékonysága a becsült csúcshatás idején nagyobb volt, mint a monoterápiáé. Ez az eredményünk összhangban van azzal a nemzetközileg elfogadott tapasztalattal, ill. az ezekből leszűrt állásfoglalással, hogy a hypertóniás betegek kezelésakor a betegek többségében terápiás kombinációt kell alkalmaznunk (3). Egy 2002-ben publikált hazai felmérés (8) szerint a mindennapi háziorvosi gyakorlatban a betegek túlnyomó többsége (68%-a) antihypertensiv kombinációt kap, s az alkalmazott kombinációk között a kalciumantagonista + ACE-gátló kombináció volt a leggyakoribb (26%).

Az utóbbi évtizedben kiderült, hogy a systolés vérnyomás kapcsolata a hypertóniás szövődményekkel szorosabb, mint a diastolésé (3, 9). A nagyszámú betegen végzett klinikai vizsgálatok viszont azt mutatták, hogy a systolés vérnyomás normalizálása a betegek kisebb hányadánál volt lehet-

séges, mint a diastolésé (10). Ezért minden olyan gyógyszer, vagy gyógyszer-kombináció, mely a systolés vérnyomást jelentősen csökkenti, nagy jelentőségű. A HAMLET vizsgálat jelentőségét az emeli ki, hogy az amlodipin + lisinopril kombináció hatása a systolés vérnyomásra szignifikánsan nagyobb volt, mint a monoterápiáé. Ez a tapasztalatunk meg- egyezik az irodalmi adatokkal (11, 13). A kalciumantagonista + ACE-gátló kombináció nagy előnye, hogy mindkét komponens szervprotektív hatása jól dokumentált (4-7, 11).

A hypertóniás betegek kezelésében az egyik fő szempont az, hogy a betegek terápiás együttműködésének javítására tartós és egyenletes hatású, kevés mellékhatású szereket alkalmazunk úgy, hogy a lehető legkisebb számú gyógyszert kelljen a betegeknek bevenni. A fix kombinációk utóbbi időben bekövetkező térnyerése is ezt a törekvést támogatja (2, 3). A hazai gyakorlatban eddig nem volt elérhető dihidropiridin-kalciumantagonista + ACE-gátló fix kombináció. Az amlo-

dipin + lisinopril fix kombináció ezt a hiányt pótolhatja.

A dihidropiridin típusú kalcium-antagonisták leggyakoribb dóziszfüggő mellékhatása a lábszáranasarca. Ismeretes, hogy ACE-gátlóval történő együttadás ezt a mellékhatást ritkábbá ill. enyhébbé teszi (1, 5, 7, 12). Az amlodipin + lisinopril kombináció kezelése előnye tehát nem csak a fokozott hatékonyságban, hanem a mellékhatások gyakoriságának csökkentésében is megmutatkozhat. Ezt látszik támogatni az a tapasztalatunk, hogy a HAMLET-vizsgálatban, noha szignifikáns különbség nem volt a különböző kezelési csoportokban jelzett, a gyógyszerhatással feltehetően összefüggő nemkívánatos események gyakoriságában, mégis feltűnő, hogy ezen események legritkábban a kombinációs kezelésű csoportban jelentkeztek.

A HAMLET-vizsgálat eredményei is hozzájárultak ahhoz, hogy előállították és törzskönyvezték az 5 mg amlodipin és 10 mg lisinopril fix kombinációját (Lisonorm tabl[®]).

IRODALOM

- Opie LH, Messerli FH. Combination Drug Therapy for hypertension. Author's Publishing House, N.Y., Lippincott-Raven Publ. Philadelphia – New York, 1997.
- Mancia G, Grassi G. Rationale for the use of fixed combination in the treatment of hypertension. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl.L):L14-L19.
- Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289:2560-2572. – Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-1053. – Kiss I, Farsang Cs. (szerk.): A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása a Belgyógyász Szakmai Kollégium jóváhagyásával: Hypertonia és Nephrologia 2001; 5(S1): 1-44.
- Epstein M. The benefits of ACE inhibitors and calcium antagonists on slowing progressive renal failure: focus on fixed-dose combination antihypertensive therapy. Renal Failure 1996; 18:813-832.
- Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. Am J Cardiol 2000; 86:1182-1187.
- van Zwieten PA, Farsang C. Interactions between antihypertensive agents and other drugs. ESH Scientific Newsletter 2003; 4:No.17.
- van Zwieten PA, Farsang C. Beneficial combinations of two or more antihypertensive agents. ESH Scientific Newsletter 2003; 4: No.18.
- Farsang Cs, és mtsai az ECHP Munkacsoport részéről: A magasvérnyomás hatékony kontrollja. Curr. Hypertens. Reports 2002/1: 201-208.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? The Framingham Heart Study. Circulation 2001; 103:1245-1249.
- Hansson L, et al. for the HOT Study group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351:1755-1762
- Cappuccio F, et al. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. J Hypertens 1993;8:839-847
- Cheng A, Frishmann W. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors as monotherapy and in combination with diuretics and calcium channel blockers. J Clin Pharmacol 1998; 38:477-491
- Ferrari R. Angiotensin converting enzyme inhibitor-calcium antagonist combination: an alliance for cardioprotection? J Hypertens. 1997; 15(suppl. 2): S109-S117

HAMLET-vizsgálók:

	Intézmény neve	Vizsgálatvezető	Munkatársak
1.	Szent Imre Kórház, I. Belgyógyászat, Budapest	Dr. Farsang Csaba	Dr. Kiss István Dr.Kerkovits Lóránt
2.	Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászat, Budapest	Dr. Murányi Anikó	
3.	Bugát Pál Kórház, II.Belgyógyászat, Gyöngyös	Dr. Rapi Judit	
4.	Vaszary Kolos Kórház, I. Belgyógyászat, Esztergom	Dr. Szontagh Csaba	Dr. Ámon György
5.	Szent Rókus Kórház, IV. Belgyógyászat/ Kardiológia, Budapest	Dr. Buza Tibor	Dr. Kampfl Piroska Dr. Moser György Dr. Papp András Dr. Ruby Erzsébet Dr.Vecsei Magdolna
6.	Városi Kórház, Belgyógyászat, Tapolca	Dr. Szlávi József	
7.	Toldy Ferenc Kórház, Kardiológia, Cegléd	Dr. Óze Béla	Dr. Galiger Zoltán Dr.Gabnai Judit
8.	Magyar Imre Kórház, I. Belgyógyászat, Ajka	Dr. Amer Sayour	
9.	I. sz. Szakorvosi Rendelő, Szeged	Dr. Piry Katalin	Dr. Varga Lajos Dr. Túri Piroska
10.	Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Belgyógyászat, Szentes	Dr. Kovács Aranka	Dr. Fodor Julianna Dr. Tarajosy Zsuzsanna Dr. Oczella László Dr. Mészáros Antal
11.	Keszthely Városi Kórház, Belgyógyászat/ Kardiológia, Keszthely	Dr. Schmidt János	Dr. Gyarmathy Noémi Dr.Tóth Ildikó
12.	Kispest Egészségügyi Központ, Angiológiai Központ, Budapest	Dr. Szabó István	
13.	5. sz. Családorvosi Praxis,Tapolca	Dr. Huberth János	
14.	Családorvosi Praxis, Kiskunlacháza	Dr. Budavári Attila	
15.	Családorvosi Praxis, Szigetszentmiklós	Dr. Ágics Ferenc	
16.	8.sz. Családorvosi Praxis, Nyíregyháza	Dr. Zilahi Zsolt	Dr. Dauda György
17.	„Béke téri”Családorvosi Központ, Budapest	Dr. Khoór Sándor	Dr. Bihari Iván Dr. Fügedi Katalin Dr. Nagy Zoltán

Debrecen 15–18 éves fiataljainak normális és kóros vérnyomásértékei, az eredmények összevetése a nemzetközi ajánlással – Debrecen Hypertension Study

*Threshold blood pressure values of 15–18 year students in Debrecen, comparing our results with current guideline –
Debrecen Hypertension Study*

Páll Dénes¹, Katona Éva¹, Zrínyi Miklós², Zatik János³, Paragh György¹, Fülesdi Béla⁴

¹Debreceni Egyetem OEC Belgyógyászati Intézet, I. Sz. Belklinika

²World Health Organisation, Geneva, Switzerland

³Debreceni Egyetem OEC, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

⁴Debreceni Egyetem OEC, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):79–86.

ÖSSZEFOGLALÁS Vizsgálatunk célkitűzése a 15–18 éves debreceni középiskolások vérnyomás-megoszlásának jellemzése, az életkor, a nem és a testmagasság alapján bontott alcsoportok normális és kóros értékeinek meghatározása és eredményeink összevetése a jelenlegi ajánlásban szereplő amerikai metaanalízis adataival.

Összesen 10 359 debreceni középiskolás részt vett a vizsgálatban. Tíz perc nyugalmat követően, a jobb felkaron 5–5 perc különbséggel 3 mérést végeztünk validált, automata, digitális OMRON M4 készülékekkel.

Az életkor, a nem és a testmagasság alapján képzett alcsoportokban meghatároztuk az 50., a 90. és a 95. percentilis vérnyomásértékeket. Az amerikai adatokkal összevetve a debreceni fiúk systolés vérnyomása jelentősen (6–11 Hgmm), míg a lányoké kisebb mértékben (1–5 Hgmm) magasabbnak bizonyult. A diastolés vérnyomásértékekben lényeges különbség nem volt, bár saját értékeink kissé alacsonyabbak voltak.

Az eredmények a genetikai, a földrajzi és az etnikai különbségek szerepét hangsúlyozzák. Más populációra jellemző vérnyomás-megoszlások elfogadása és alkalmazása a serdülőkori hipertonia téves alul-, illetve túldiagnosztizálásához vezethet. A serdülőkori hipertóniával foglalkozó valamennyi centrumban a saját vagy legalább a földrajzilag leginkább közelálló adatok alkalmazása szükséges.

Kulcsszavak: serdülőkori hipertonia, vérnyomásmérés, epidemiológia és prevenció, populáció alapú vizsgálat, szűrővizsgálat

ABSTRACT The aim of the study was to describe the blood pressure (BP) characteristics and distribution of all adolescent high school students (aged 15 to 18) in Debrecen, to define threshold values for normal BP by age, gender and height specific groups. Besides this, we proposed to compare our data with results from a US meta-analysis, which accounts for the basis of current guidelines.

Finally 10359 young people attending high school in Debrecen participated in the study. After a 10 minute resting period, 3 repeated BP measurements were taken from the right upper arm, separated by 5 minutes intervals. All measurements were obtained by validated, automatic, digital OMRON M4 devices.

The 50th, 90th and 95th percentile value of the BP were defined by dividing the adolescent population into age-, gender- and height-specific subgroups. Systolic BP of boys in the different subgroups was 6 to 11 mmHg higher in our sample, in comparison with US guidelines, while this difference was less marked for girls (1 to 5 mmHg). There were no pronounced differences in diastolic BP, but our values were slightly lower.

Our findings demonstrate the influence of genetic, geographical and ethnic variations on BP. Acceptance and use of non-population specific BP distributions may lead to under- or

Levelezési cím:

Dr. Páll Dénes
Debreceni Egyetem OEC, I. Sz. Belklinika
4012 Debrecen Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.
Telefon: (+36) 30 9 657 913
Telefax: (+36) 52 414 951
E-mail: palld@freemail.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Célkitűzések

A vizsgált személyek és módszerek

A vérnyomásmérés technikája és körülményei

A vérnyomásértékek interpretálása
Statisztikai módszerek

Eredmények

1. A debreceni középiskolások epidemiológiai jellemzői

2. A debreceni 15–18 éves serdülők normális és kóros vérnyomásértékei

3. A debreceni és az amerikai 15–17 éves serdülők összehasonlítása

Megbeszélés

Irodalom

over-diagnosis of adolescent hypertension. The use of own or geographically more prone data should be encouraged.

Key words: adolescent hypertension, blood pressure measurements, epidemiology and prevention, population-based survey, screening examination

BEVEZETÉS

Irányadó társaságok (1-5) egybehangzó ajánlása szerint 3 évnél idősebb életkorban, évente egy alkalommal, szűrés jelleggel, vérnyomásmérés javasolt, melyet az egészséges fiatal fizikális vizsgálatának részeként kell elvégezni. Az utóbbi években a vérnyomásmérés a serdülők rutin vizsgálatának részévé vált. A mérést több alkalommal szükséges megismételni ahhoz, hogy érdemi megfigyelést tehesünk, és azokból a megfelelő következtetéseket vonjuk le (5, 6).

A vérnyomásmérés körülményei és technikája egyrészt abból a szempontból meghatározó, hogy sikerül-e időben felderíteni a serdülőkori magasvérnyomás-betegséget, másrészt fontos, hogy csak a biztosan hypertóniásokat tekintsük betegnek. A fiatalok vérnyomásának mérése és az eredmény interpretálása különös körültekintést igényel, mivel (1) a különböző karkörfogat miatt eltérő szélességű mandzsetta szükséges, (2) feszültség, idegesség esetén az eredményekből következtetés levonása nem lehetséges, (3) a vérnyomás a növekedéssel és fejlődéssel párhuzamosan változik (7). A vérnyomásmérés során kiemelkedő jelentőségű a standard nyugalmi körülmények biztosítása, validált vérnyomásmérők alkalmazása és ismételt vérnyomásmérések végzése (8, 9). Fontos a gyakorlott vizsgáló jelenléte és a vérnyomásmérő mandzsetta helyes megválasztása is. A mandzsetta-szélesség és a karközép-kerület hányadosának 0,4 felett kell lennie (10). Az optimálisnál kisebb méretű mandzsetta alkalmazása esetén szignifikánsan magasabb vérnyomást mérünk, ami növeli az ál-pozitív esetek számát (11).

Az epidemiológiai vizsgálatok során kezdetben alkalmanként mindössze egyszer történt vérnyomásmérés. Serdülőkori hipertónia diagnózisának felállításához több, különböző al-

kalommal kivitelezett és ismételt vérnyomásmérés szükséges, mivel az ellenőrző mérések során a fiatalok jelentős részének vérnyomása csökken. Az utóbbi években elfogadottá vált a néhány perc különbséggel kivitelezett három mérés, melyek átlagát tekintjük az aktuális vérnyomásértéknek.

A vérnyomás folyamatosan változó paraméter, a normális és a kóros közötti határ meghúzása mesterséges (7). A hipertónia a normálistól való kvantitatív (és nem kvalitatív) eltérés, tehát nem vonható éles határ az életani és a kóros vérnyomásérték közé (12). A klinikai gyakorlat szempontjából ugyanakkor elengedhetetlen, hogy valamilyen módon definiáljuk az „egészségestől való eltérést”. A serdülő korosztálynál a gyermekkorhoz hasonlóan epidemiológiai definíciót alkalmaznak: az átlag +2SD (szórás) feletti vérnyomás tekinthető hypertóniának.

A vérnyomás abban az esetben normális, ha sem a systolés, sem a diastolés érték nem haladja meg a megfelelő alcsoport 90 percentilis értékét. Amennyiben a fiatal systolés

és/vagy diastolés vérnyomása meghaladja a korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 90 percentilis értékét, további ellenőrző mérések javasoltak. Magas normális értékről akkor beszélünk, ha a systolés és/vagy a diastolés vérnyomás érték 90–95 percentilis között van. Hypertóniát a jelenleg is érvényben levő nemzetközi (5) és hazai ajánlás (13) alapján akkor diagnosztizálunk, ha legalább három, különböző időpontban észlelt 3-3 vérnyomásmérés átlagos eredménye meghaladja a korra, nemre és testmagasságra jellemző érték 95 percentilis értékét. Amennyiben a systolés és a diastolés vérnyomás két különböző csoportba tartozik, akkor a teendők meghatározásához a fiatalot a súlyosabb kategóriába kell sorolnunk. A 95 és 99 percentilis között szignifikáns, míg 99 percentilis felett súlyos hypertóniáról beszélünk (5, 6).

Az 1996-ban megjelent és jelenleg is érvényben levő ajánlás – mely több mint 61000 gyermek és serdülő vérnyomását elemzi – a 10 legfontosabb, az Egyesült Államokban készült epidemiológiai vizsgálat adatait foglalja össze (5). Ez az adott életkor, nem és testmagasság esetén tartalmazza a 90 és 95 percentilis vérnyomásértékeket (1A-B táblázat).

Valamennyi vizsgálatot az Egyesült Államokban készítették és a részt vevő fiatalok közel fele nem a kaukázusi rasszhoz tartozott. A nomogramok

1A táblázat

Fiúk 90 és 95 percentilis vérnyomásértékei az aktuális – 1996-ban készült – ajánlás (5) alapján

Fiúk		Systolés RR (Hgmm)					Diastolés RR (Hgmm)				
Kor	RR pc.	A testmagasság percentilise									
		25	50	75	90	95	25	50	75	90	95
15	90	125	127	129	131	131	78	79	80	81	81
	95	129	131	133	134	135	83	83	84	85	86
16	90	128	130	132	133	134	80	81	82	82	83
	95	132	134	136	137	138	84	85	86	87	87
17	90	131	133	134	136	136	82	83	84	85	85
	95	135	136	138	140	140	86	87	88	89	89

pc. = percentilis; RR = vérnyomás

1B táblázat

Leányok 90 és 95 percentilis vérnyomásértékei az aktuális – 1996-ban készült – ajánlás (5) alapján

Leányok		Systolés RR (Hgmm)					Diastolés RR (Hgmm)				
Kor	RR pc.	A testmagasság percentilise									
		25	50	75	90	95	25	50	75	90	95
15	90	122	124	125	126	127	79	79	80	81	82
	95	126	128	129	130	131	83	83	84	85	86
16	90	123	125	126	127	128	79	80	81	82	82
	95	127	128	130	131	132	83	84	85	86	86
17	90	124	125	126	128	128	79	80	81	82	82
	95	127	129	130	131	132	83	84	85	86	86

pc. = percentilis; RR = vérnyomás

adatait – mivel a régebbi vizsgálatok egy részében csak egy vérnyomásmérés történt – az elsőként mért vérnyomásérték alapján határozták meg. A serdülők vérnyomás-megoszlása jelentős földrajzi és etnikai különbséget mutat, ezért egy más populációra jellemző, 15–20 évvel ezelőtti normálértékek – véleményünk szerint – valószínűleg nem alkalmazhatók hazánk fiataljaira.

CÉLKITŰZÉSEK

Magyarország 15-18 éves korosztályát érintő, populáció-alapú, reprezentatív vizsgálat a vérnyomás normális és kóros értékeit illetően ez ideig nem történt.

Tekintettel a hazai és a közép-európai, normális és kóros serdülőkori vérnyomásmérési hiányára, Debrecen város középiskolás fiataljainál szűrővizsgálatot végeztünk a serdülőkori hipertonia szempontjából (14). Jelen közlemény konkrét célkitűzése a debreceni 15–18 éves fiatalok normális és kóros vérnyomás percentilis értékeinek meghatározása az életkor, a nem és a testmagasság szerint bontott alcsoportokban, illetve eredményeink és az amerikai ajánlásban szereplő adatok összevetése.

A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatra a Debreceni Orvostudományi Egyetem (jelenleg Debreceni

ni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum) Kutatás- és Bizottság engedélye alapján került sor. Polgármesteri engedély birtokában vizsgálatunkat „Debrecen Hypertension Study (rövidített név: DHS)” elnevezés alatt végeztük. A vizsgálatra a beleegyező nyilatkozat aláírása után került sor.

A vizsgálatot valamennyi, az adott időpontban debreceni középiskolába járó fiatalnál elvégeztük, akik együttműködési szándékukról biztosítottak (14). A város mind a 26 középiskolájában, az adott időpontban hiányzókon kívül, összesen 10 359 fiatal vett részt a vizsgálatban, míg 22 fő elutasította a részvételt. Az adatlap kitöltését és vérnyomásmérést 10 213 főnél (98,59%) sikerült teljes mértékben elvégeznünk. A felmérés idején 19 fő (0,002%) részesült korábban diagnosztizált hipertonia miatt gyógyszeres kezelésben, akik adatait a további értékelésnél nem vettük figyelembe. A későbbiekben a további 10 194 fő adatait dolgoztuk fel.

A VÉRNYOMÁSMÉRÉS TECHNIKÁJA ÉS KÖRÜLMÉNYEI

A vérnyomásméréseket a középiskolások osztálytermeiben, 8-13 óra között, azonos körülmények között végeztük. A fiatalok a vizsgálatot megelőzően egy órával nem dohányozhattak, illetve nem fogyaszthattak koffein tartalmú italt. Tíz perc nyugalom után, ülő testhelyzetben, a jobb fel-

karon 5-5 perc különbséggel, 3 alkalommal történt vérnyomásmérés, melyek számtani átlagát tekintettük az aktuális vérnyomásnak.

A méréseket validált (15), a British Society of Hypertension (systolés és diastolés vérnyomás: A/A) és az American Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) által is alkalmazhatónak nyilvánított („passed”) (16), oszcillometriás elven működő OMRON M4 (OMRON Healthcare GmbH, Hamburg, Germany) automata, digitális vérnyomásmérővel végeztük. A mérések előtt összehasonlító méréseket végeztünk higanyos manométerrel, szisztémás eltérést a két módszer között nem észleltünk. A vérnyomásmérőket időszakosan újrakalibráltattuk. A vérnyomásmérés során a vizsgált személy karkörfogatának megfelelően gyerekek, normál vagy obes mandzsettát alkalmaztunk. A vérnyomásméréssel egyidőben testtömeg- és testmagasság-mérés is történt. A szűrővizsgálati adatlapon többek között a fiatalok életkora (vizsgálati időpont – születési idő) is rögzítésre került. A szűrővizsgálati adatlap részletes ismertetése nem célja jelen közleménynek.

A VÉRNYOMÁSÉRTÉKEK INTERPRETÁLÁSA

Az életkor, a nem és a testmagasság alapján az általunk vizsgált populációt 32 alcsoportra bontottuk. Az életkor szerinti kategóriák felállításához a vizsgálat ideje és a születési idő különbségéből képezve 4 csoportot hoztunk létre: 15 évesek (14,5 év – 15,49 év között), 16 évesek (15,5 év – 16,49 év között), 17 évesek (16,5 év – 17,49 év között) és 18 évesek (>17,5 év). A két nemet (fiú, lány) is figyelembe véve 8 csoportot alakítottunk ki. Minden egyes alcsoportnál vizsgáltuk a testmagasság megoszlását és megállapítottuk a testmagasság 25, 50 és 75 percentilis értékeit. Így a nem és az életkor szerint bontott, összesen 8 csoport mindegyikében – az érvényben levő nemzetközi ajánlásnak megfelelően (5) – négy alcsoportot hoztunk létre a testmagasság kvartilisei alapján (<25 percentilis, 25–49 percentilis, 50–74 percentilis és nagyobb vagy egyenlő, mint 75

percentilis). Ezt követően az egyes alcsoportok nomogrammjait készítettük el, különös tekintettel az 50, a 90 és a 95 percentilis értékre.

STATISZTIKAI MÓDSZEREK

Az adatok rögzítését Access for Windows program segítségével, ún. „cross-check” technikával végeztük.

A statisztikai elemzések az SPSS programcsalád Windows 8.0-ás verziójával készültek. A leíró statisztikai módszerek közül a minta jellemzésére az átlag és a szórás értékeket használtuk. Az elemző eljárásokhoz szükséges normál eloszlás vizsgálatát vizuális megtekintéssel (hisztogram), illetve egymintás Kolgomorov–Smirnov-próbával végeztük. Az összehasonlító elemzéseket normális eloszlású folya-

matos változók esetén független mintás t-próbával és ismételt mérések variancia analízissel (ANOVA teszt), diszkrét változók esetén Chi²-próbával végeztük. A folyamatos változók összefüggését előzetes normalitás vizsgálat után korrelációs koefficiens meghatározásával, illetve lineáris regressziós modell segítségével vizsgáltuk. A vérnyomást befolyásoló tényezők meghatározása többszörös regressziós analízissel készült. Az elemzésekhez előre megállapított szignifikanciaszintet 5%-ban határoztuk meg.

EREDMÉNYEK

1. A DEBRECENI KÖZÉPISKOLÁSOK EPIDEMIOLOGIAI JELLEMZŐI

A debreceni középiskolások epidemiológiai jellemzőit a 2. táblázat fog-

lalja össze. A nemek megoszlása hasonló volt: 50,64 % fiú, 49,36 % lány. Az átlagéletkor 16,55±0,99 év volt, a két nem életkora között nem találtunk különbséget. A fiúk 10 cm-rel magasabbak, és 10 kg-mal súlyosabbak voltak, testtömegindexük 1 kg/m²-rel haladta meg a lányokét.

2. A DEBRECENI 15–18 ÉVES SERDÜLŐK NORMÁLIS ÉS KÓROS VÉRNYOMÁSÉRTÉKEI

Az aktuális vérnyomásnak az egymást követően elvégzett 3 vérnyomásmérés számtani átlagát tekintettük. A jelenleg érvényben levő nemzetközi ajánlás értelmében az életkor és a nem mellett a testmagasság is befolyásolja a serdülőkori vérnyomást (5), ezért első lépésként a nem és az életkor alapján létrehozott 2x4 alcsoportban a testmagasság percentilis értékeit határoztuk meg, melyet a 3. táblázat mutat be.

Az életkor és a nem szerint bontott csoportok különböző magasság percentilis értékeinek megismerését követően – a testmagasság kvartilisei alapján – 32 alcsoport egyértelmű meghatározására nyílt lehetőség. Valamennyi alcsoportban megvizsgáltuk a systolés és a diastolés vérnyomás megoszlását. Az életkor, nem és testmagasság által meghatározott alcsoportok 50, 90 és 95 percentilis vérnyomásértékeit a 4A, B táblázat mutatja be.

3. A DEBRECENI ÉS AZ AMERIKAI 15–17 ÉVES SERDÜLŐK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A nemzetközi ajánlásban (5) 17 éves korig szerepelnek adatok, ezért a saját anyagunkkal való összehasonlításra a 15, a 16 és a 17 éves csoportnál volt lehetőség.

A különböző testmagasság-percentilisű 15–17 éves debreceni fiúk és lányok 90 és 95 percentilis vérnyomásértékeit összehasonlítottuk a nemzetközi ajánlásban szereplő adatokkal. Tekintettel arra, hogy a debreceni és az amerikai serdülők csoportbontása azonos testmagasság percentilisek (és nem azonos testmagasság értékek) alapján történt, ezért direkt statisztikai összehasonlítást nem lehetett végezni. Az egymásnak megfelelő alcsoportok

2. táblázat

<i>A Debrecen Hypertension Study-ban részt vett fiatalok epidemiológiai jellemzői</i>				
<i>A vizsgált változó</i>	<i>Összes</i>	<i>Fiú</i>	<i>Lány</i>	<i>p (fiú vs. lány)</i>
N	10194	5163	5031	
Életkor (év)	16,55±0,99	16,59±1,05	16,51±0,95	0,345
Testmagasság (cm)	171,67±8,77	176,9±17,78	166,31±6,05	<0,001
Testtömeg (kg)	61,60±11,70	66,87±11,91	56,19±8,61	<0,001
BMI (kg/m ²)	20,82±3,02	21,32±3,18	20,30±2,77	<0,001
RR systolés (Hgmm)	116,94±14,17	122,51±13,47	111,24±12,5	<0,001
RR diastolés (Hgmm)	68,51±8,93	69,58±8,92	67,41±8,92	<0,001

3. táblázat

<i>A testmagasság percentilis értékei a különböző nemű és életkorú csoportokban, centiméterben kifejezve</i>							
<i>Nem</i>	<i>Életkor</i>	<i>N</i>	<i>A testmagasság percentilise</i>				
			<i>25</i>	<i>50</i>	<i>75</i>	<i>90</i>	<i>95</i>
Fiúk	15	854	169	175	180	185	187
	16	1623	171	176	182	185	188
	17	1538	173	178	183	187	190
	18	1024	174	179	183	187	191
Lányok	15	825	162	165	170	174	176
	16	1652	162	166	170	174	176
	17	1654	163	167	170	175	176
	18	791	163	167	170	175	177

4A táblázat

A debreceni serdülő fiúk 50, 90 és 95 percentilis vérnyomásértékei életkorra és testmagasság percentilisre bontott alcsoportokban

Kor	Fiúk	Systolés RR (Hgmm)					Diastolés RR (Hgmm)				
	RR pc.	A testmagasság percentilise									
	25	50	75	90	95	25	50	75	90	95	
15	50	121	121	122	122	122	68	69	69	69	69
	90	134	138	140	140	141	78	81	80	82	83
	95	139	142	143	145	145	83	83	84	86	86
16	50	121	120	123	125	125	68	68	69	70	70
	90	136	139	139	140	141	80	81	82	83	83
	95	142	145	146	145	146	85	86	87	87	87
17	50	121	121	122	123	123	68	68	69	70	70
	90	138	139	141	142	142	80	80	81	82	82
	95	144	144	146	146	147	85	84	85	85	86
18	50	123	125	123	123	124	69	71	71	72	71
	90	139	140	140	142	142	82	83	85	86	84
	95	144	144	145	146	146	85	86	86	86	87

pc. = percentilis; RR = vérnyomás

4B táblázat

A debreceni serdülő leányok 50, 90 és 95 percentilis vérnyomásértékei életkorra és testmagasság percentilisre bontott alcsoportokban

Leányok		Systolés RR (Hgmm)					Diastolés RR (Hgmm)				
Kor	RR pc.	A testmagasság percentilise									
		25	50	75	90	95	25	50	75	90	95
15	50	110	111	111	113	113	65	66	67	68	67
	90	125	127	127	128	128	78	79	79	81	81
	95	131	131	131	133	133	81	83	83	84	84
16	50	110	111	111	113	112	66	67	67	67	67
	90	126	127	128	128	129	77	80	80	80	80
	95	130	133	133	134	135	81	82	84	84	84
17	50	111	111	111	110	110	66	67	67	67	67
	90	126	127	129	129	130	80	79	81	81	81
	95	132	132	134	134	135	83	84	83	83	83
18	50	111	111	112	113	113	67	67	67	67	67
	90	126	127	128	128	129	79	79	80	81	81
	95	133	133	134	135	135	83	83	84	84	85

pc. = percentilis; RR = vérnyomás

90 és 95 percentilis vérnyomásának különbségét (debreceni – amerikai) az 5A, B táblázat mutatja be.

A debreceni fiúk systolés vérnyomásának 90 és 95 percentilis értékei egyértelműen meghaladták az ajánlásban szereplő adatokat. Eredményeinket a referenciaadatokkal összehasonlítva a legnagyobb eltérést a 15 éves fiúk esetén észleltünk, mely 10 Hgmm volt. A különbség az életkor előrehaladtával csökkent, 17 éves korban 6-7 Hgmm-nek bizonyult. A diastolés vérnyomás nem különbözött számottevően a jelen vizsgálat és az amerikai adatok között, bár a 17 éves csoportban a magyar eredmények 3 Hgmm-rel alacsonyabbak voltak. A lányok systolés vérnyomása is meghaladta az amerikai eredményeket, de a 90-95 percentilis értékek különbsége kisebbnek bizonyult, 1-5 Hgmm volt. Ugyanakkor a diastolés vérnyomás mérsékelt (0-3 Hgmm) alacsonyabb volt.

A debreceni középiskolások testmagasságának és testtömegének 90 percentilis értékeit összehasonlítottuk a hasonló amerikai populáció adataival. Az eredményeket a 6. táblázat mutatja be. Ez tartalmazza a két populáció adatai közötti különbséget (Δ) is. A magyar fiúk magasabbak voltak: a különbség a 15 évesek között 7 cm volt, mely az életkor növekedésével csökkent. A fiúk testtömegét illetően a legnagyobb különbség szintén a 15 éves fiúknál állt fent, a debreceni serdülők 6 kg-mal nehezebbek voltak. A 16 éves fiúk testtömege között nem volt különbség, míg a 17 éves korosztályban az amerikaiak bizonyultak kissé súlyosabbnak. A magyar lányok testmagasságának 90 percentilis értéke 4–5 cm-rel meghaladta az amerikaiakét, míg testtömegük 90 percentilise 3–6 kg-mal alacsonyabb volt.

MEGBESZÉLÉS

A „Debrecen Hypertension Study” az első Közép-Kelet Európában elvégzett, populáció alapú, nagy esetszámú, 15–18 éves fiatalok vérnyomását vizsgáló tanulmány, mely lehetőséget biztosított a hazai serdülőkorú normális és kóros vérnyomásértékek meghatározására. Szintén ez az első olyan vizsgálat, amely az amerikai ajánlás eredmé-

5A táblázat

A debreceni (DHS) és az amerikai referencia adatok (US) közötti különbség a fiúk különböző alcsoportjaiban, Hgmm-ben kifejezve

Kor	Fiúk RR pc.	Systolés különbség (DHS – US)					Diastoléskülönbség (DHS – US)				
		A testmagasság percentilise									
		25	50	75	90	95	25	50	75	90	95
15	90	10	11	11	9	9	0	2	0	3	2
	95	10	10	10	11	10	-1	0	0	1	0
16	90	8	9	8	7	7	0	1	0	-1	-2
	95	11	11	10	8	7	1	2	1	0	0
17	90	7	6	10	5	6	-2	-3	-2	-2	-3
	95	8	8	6	4	6	-1	-3	-1	-4	-4

pc. = percentilis; RR = vérnyomás

5B táblázat

A debreceni (DHS) és az amerikai referencia adatok (US) közötti különbség a leányok különböző alcsoportjaiban, Hgmm-ben kifejezve

Kor	Fiúk RR pc.	Systolés különbség (DHS – US)					Diastoléskülönbség (DHS – US)				
		A testmagasság percentilise									
		25	50	75	90	95	25	50	75	90	95
15	90	3	3	3	4	1	-1	0	-1	0	-1
	95	6	6	3	4	3	-2	0	1	-1	-2
16	90	3	3	4	1	0	-2	0	-1	-1	-2
	95	4	7	5	4	3	-1	-2	0	-2	-3
17	90	4	1	4	-1	1	0	-1	0	-3	-3
	95	5	3	5	1	0	2	1	-1	-4	-4

pc. = percentilis; RR = vérnyomás

6. táblázat

A debreceni középiskolások (DHS) és az amerikai serdülők (US) testmagasságának és testtömegének összehasonlítása

Kor	Változó	Fiúk			Lányok		
		DHS	US	Δ	DHS	US	Δ
15	Testmagasság 90 pc. (cm)	185	178	+7	174	169	+5
	Testtömeg 90 pc. (kg)	80	74	+6	67	70	+3
16	Testmagasság 90 pc. (cm)	185	182	+3	174	170	+4
	Testtömeg 90 pc. (kg)	80	80	0	67	72	-5
17	Testmagasság 90 pc. (cm)	187	184	+3	175	170	+4
	Testtömeg 90 pc. (kg)	82	84	-2	67	73	-6

Δ = a magyar és az amerikai érték közötti különbség

nyeivel direkt összehasonlítást végzett, kiemelve a földrajzilag hasonló területek összehasonlításának fontosságát a normális vérnyomásértékek meghatározásában.

A serdülőkorú magasvérnyomás-betegség széles körben elterjedt definíciója epidemiológiai (12): életkorra, nemre és testmagasságra bontott alcsoportokban azon fiatalok tekinthetők hypertóniásnak, akik tensiója konsekvensen meghaladja a 95 percentilis értéket (6). Szintén jól ismert tény, hogy a serdülőkorú fiatalokat jellemző vérnyomásérték jelentős földrajzi és etnikai különbséget mutat (5, 17, 18).

A serdülők eltérő biológiai fejlettségének köszönhetően a két nem vérnyomásának normálértékei különbözhetnek. A serdülőkorú vérnyomást meghatározó legfontosabb tényező a testméret. A normális vérnyomás az életkor (6), illetve a testmagasság (5) növekedésével fiziológiásan emelkedik, a növekedéssel párhuzamosan a kóros értékek is magasabbá válnak. A fiatalok különböző növekedési üteme miatt – az életkor és a nem figyelembevétele mellett – a testmagasság számításba vétele pontosabb klasszifikációt tesz lehetővé. Azonos nem, életkor és testmagasság esetén a testsúly további módosító szerepet játszik. Jól ismert, hogy a testsúly egyértelmű pozitív korrelációban áll a vérnyomással. Ez az összefüggés feltételezhetőleg oki eredetű, vagyis a testsúlytöbblet szerepet játszik a magasabb vérnyomásértékekben (5).

A nemzetközi ajánlásban (5) szereplő, 1976-1991 közötti vizsgálatok metaanalízisei a 15–17 éves, Egyesült Államok-beli fiatalok átlagos vérnyomását 112,7/68,0 Hgmm-nek írták le. Ezzel szemben a debreceni középiskolások átlagos vérnyomása 116,9/68,5 Hgmm volt. Míg a magyar fiatalok systolés vérnyomása átlagosan 4,2 Hgmm-rel magasabb volt, addig a diastolés értékek gyakorlatilag nem különböztek egymástól. Mindezen epidemiológiai adatok mellett érdekes az a megfigyelés, hogy a fiatal korosztály vérnyomása az utóbbi évtizedekben fokozatosan csökkent (19). Az egyetlen kelet-európai vizsgálat során lengyel szerzők az átlagos vérnyomást 124,7/73,1 Hgmm-nek észlelték,

melynél a saját populációnk vérnyomása jelentősen – 7,8/4,6 Hgmm-rel – alacsonyabb volt. Nemek szerinti bontásban vizsgálva a debreceni középiskolások és az ajánlásban szereplő fiatalok között észlelt vérnyomáskülönbséget, a fiúk átlagos tensiója 6,2/0,7 Hgmm-rel, míg a lányok vérnyomása 2,1/0,3 Hgmm-rel haladta meg a referencia értékeket (5).

A magyar és az amerikai fiatalok között az életkor, a nem és a testmagasság alapján bontott alcsoportok összehasonlítására csak deskriptív módon volt lehetőség. Tekintettel arra, hogy az életkor és a nem alapján létrehozott alcsoportokat a testmagasság kvartilisei – és nem konkrét magasság értékek – alapján kellett tovább bontani, az eltérő testmagasságú – de azonos percentilisbe tartozó – csoportok statisztikai összevetése nem lehetséges.

A saját és a referencia populáció közötti testmagasság- és testtömegkülönbség, – mivel mindkét tényező befolyásolja a vérnyomást –, legalábbis részben magyarázhatja a hazai és az amerikai vérnyomásmérési adatok közötti különbséget. A 15 éves fiúk esetén volt a legnagyobb az eltérés az antropometriai adatok között, és érdekes módon a systolés vérnyomás különbsége is itt volt a legkifejezettebb. Az életkor előrehaladtával a két populáció testmagassága és testtömege közötti eltérések mértéke csökkent, mellyel párhuzamosan a vérnyomásban észlelt különbségek is kisebbé váltak.

A debreceni és az amerikai serdülők jelentős vérnyomáskülönbsége részben a két populáció eltérő genetikai

adottságával, illetve környezeti, földrajzi és etnikai különbségekkel magyarázható. Az antropometriai adatok különbségéből látható, hogy a 15 éves magyar fiúk magasabbak és tömegesebbek, mely különbség két év múlva gyakorlatilag eltűnik. Ez felveti a korábbi maturáció szerepét, és részben magyarázza a jelentősen magasabb systolés vérnyomásértéket. Másrészt tanulmányunkat az amerikai vizsgálatok után átlagosan 15 évvel végeztük, így az eltérő vérnyomásértékekben a secularis acceleráció lehetősége sem zárható ki.

Az amerikai ajánlás adatai csak egy (az első) vérnyomásmérés eredményét tartalmazzák, míg mi az aktuális ajánlásnak megfelelően 3 mérés számtani átlagával számoltunk (6). A 3 mérés során csökkenő tendenciát észleltünk, az első és az utolsó mérés közötti különbség a systolés vérnyomásnál 4 Hgmm, a diastolés értéknél 2,5 Hgmm volt (14). Ez azt jelenti, hogy ha az amerikai adatokkal csak az első mérési eredményünket hasonlítottuk volna össze, akkor 2/1 Hgmm-rel magasabb értékek képezték volna az összehasonlítás alapját. Azaz a systolés vérnyomásnál észlelt, egyébként is jelentős különbség még kifejezettebb lett volna.

Érdekes módon, hasonlóan az első US Task Force adatokhoz (21), a hypertonia epidemiológiai definíciója következtében a 17–18 éves magyar fiúk normális vérnyomás értékei meghaladták a felnőttkori hypertonia küszöbértékeit. A 2000 serdülő adatait feldolgozó egyetlen közép-európai

vizsgálatban a lengyel fiúk 95 percentilis értéke 152/88 Hgmm, a lányoké 145/88 Hgmm volt (20). Amint a későbbi ajánlásokban utalás történt (6), a serdülő- és a felnőttkori különbségek elsimítása szükségessé vált, mivel az idősebb serdülők vérnyomását gyakran hasonlítják össze a felnőttek vérnyomásával.

Amennyiben elfogadjuk, hogy a serdülőkori hypertonia diagnózisa epidemiológiai, akkor a földrajzilag távol eső populációk direkt összehasonlítása – legalábbis részben – a hypertonia téves diagnosztizálását eredményezheti (fiúk systolés vérnyomása), másrészt bizonyos esetekben a hypertoniát nem ismerjük fel (lányok diastolés vérnyomása) (17). A hypertonia diagnózisának téves felállítása évtizedeken keresztül, szükségtelen gyógyszeres kezeléshez vezethet, míg a magasvérnyomás-betegség fel nem ismerése esetén a hypertoniás fiatalok nem részesülnek a megfelelő terápiában.

A serdülőkori hypertonia korrekt diagnosztizálása érdekében, minden országban, vagy legalábbis régióban szükséges lenne az életkorra, nemre és testmagasságra bontott alcsoportokban a saját normálértékek és vérnyomás megoszlások meghatározása. Eredményeink – hasonló magyar és közép-európai adatok hiányában – a debreceni serdülő populáció jellemzésén túl, bizonyos korlátokkal alkalmazhatóak lehetnek Magyarország, illetve az adott régió serdülő fiataljaira is.

IRODALOM

1. American Academy of Pediatrics. Recommendations for preventive pediatric health care. *Pediatrics* 1995; 96:373-374.
2. American Heart Association. Integrated cardiovascular health promotion in childhood. A statement for health professionals from the Subcommittee on Atherosclerosis and Hypertension in Childhood of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 1992; 85:1638-1650.
3. American Medical Association. AMA guidelines for adolescent preventive services (GAPS): recommendations and rationale. 1994, Chicago: American Medical Association.
4. American Academy of Family Physicians. Age charts for periodic health examination. 1994, Kansas City, MO: American Academy of Family Physicians.
5. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98(4):649-658.

6. Task Force on Blood Pressure Control in Children, Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children – 1987. *Pediatrics* 1987; 79(1):1-25.
 7. Páll D, Katona É., Fülesdi B et al. A serdülőkorú hipertónia diagnosztikájának és terápiájának aktuális kérdései. *Lege Artis Medicinae* 2001; 11(6-7):418-425.
 8. Gillman MW, Cook NR, Rosner B et al. Assessing the validity of childhood blood pressure screening: unbiased estimates of sensitivity, specificity and predictive values. *Epidemiology* 1992; 3:40-46.
 9. Tulassay T, Reusz G. Gyermekekori hipertónia. In: A hipertónia kézikönyve, Ed.: Farsang Cs. 2002, Medintel Könyvkiadó. Budapest. pp. 366-412.
 10. Ling J, Ohara Y, Orime Y, Noon GP, Takatani S: Clinical evaluation of the oscillometric blood pressure monitor in adults and children based on the 1992 AAMI SP-10 standards. *J Clin Monit* 1995; 11(2):123-130.
 11. Gomez-Marín O, Prineas J, Rastam L. Cuffbladder and blood pressure measurements in children and adolescents. *J Hypertens* 1992; 10:1235-1241.
 12. Goonasekera CDA, Dillon MJ. Measurement and interpretation of blood pressure. *Arch Dis Child* 2000; 82:261-265.
 13. Az Országos Belgyógyászati Intézet, a Belgyógyász Szakmai Kollégium és a Magyar Hypertónia Társaság állásfoglalása. A hipertónia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; S2(2):25-48.
 14. Páll D, Katona É, Fülesdi B et al. Debrecen középiskolás fiataljainak vérnyomásértékei. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5(4-5):237-243.
 15. Artigao M, Llavador J, Rubio M, Torres C, Lopez J, Sanchis C. Evaluation of two devices for self-measurement of blood pressure according to the British Hypertension Society Protocol: the OMRON M4 and MX2. *Am J Hypertens* 1998; 16:276.
 16. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:581-586.
 17. Páll D, Katona É, Fülesdi B et al. Blood pressure distribution in a Hungarian adolescent population: comparison with normal values in the USA. *J Hypertens* 2003; 21:41-47.
 18. Sharma BK, Sagar S, Wahi PL, Talwar KK, Singh S, Kumar L. Blood pressure in schoolchildren in Northwest India. *Am J Epidemiol* 1991; 134:1417-1426.
 19. Mc Carron P, Okasha M, McEwen, Smith GD. Changes in blood pressure among students attending Glasgow University between 1948 and 1968: analysis of cross-sectional surveys. *BMJ* 2001; 322:885-888.
 20. Mareczek S, Wyka S, Odrobina S et al. Arterial blood pressure of high school adolescents in Cracow – screening test. *Przegl Lek* 1995; 52(4):115-118.
 21. Report of the Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1977; 59:797-820.
-

Az irbesartan költséghatékonysági elemzése Magyarországon, nephropathiában és hypertóniában szenvedő 2-es típusú diabeteses betegek kezelése során

Cost-effectiveness analysis of irbesartan in the treatment of Type 2 diabetic patients complicated with hypertension and nephropathy

Andrew J. Palmer¹, Borsos Kinga², Lieven Annemans³, Stéphan Roze¹, Mark Lamotte², Roger A. Rodby⁴, William J. Valentine¹, Collaborative Study Group⁴, Blaskó György²

¹CORE, Center for Outcomes Research, Basel, Switzerland

²Sanofi-Synthelabo Rt. Magyarország,

³HEDM, Health Economics and Disease Management, Meise, Belgium, Ghent University, Ghent, Belgium

⁴Section of Nephrology, Rush Presbyterian St Luke's Medical Center, Chicago, USA

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):87–95.

ÖSSZEFOGLALÁS *Háttér:* Az „Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial” (IDNT) vizsgálatban, az angiotenzin-II-receptor-blokkoló irbesartankezelés 20%-ban, illetve 23%-ban csökkentette a kombinált végpontot jelentő szérumban lévő kreatinin-szint megkettőződésének (DSC) és a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) kialakulásának és a halálozásának rizikóját, a kontrollcsoporttal, illetve amlodipinnel szemben, 2-es típusú diabetesben, hypertóniában és nephropathiában együttesen szenvedő betegek körében. Markov-modell segítségével megvizsgáltuk, hogy az IDNT vizsgálat hosszú távra (10 és 25 év) vetítve, milyen következményekkel jár a kezelés a klinikai eseményekre és a költségre Magyarországon.

Módszer: Markov-modellel szimuláltuk a 2-es típusú diabeteses, hypertóniás és nephropathiás betegek útját a nephropathia, azaz a kiinduló állapotból a DSC (szérumban lévő kreatinin-szint megkettőződése), ESRD (végstádiumú veseelégtelenség) és a halál állapotában, mind a három kezelési ágon. A kezelési ágak valószínűségi adatai az IDNT vizsgálatból származnak. A magyarországi valószínűségi adatok, melyek a végstádiumú veseelégtelenség állapotának történéseit írják le, a magyar EDTA adatbázisból származnak. A költségadatokat a hazai adatbázisokból és publikációkból számoltuk. Az egy betegre jutó átlagos összköltség és várható élettartam 59 éves átlagéletkorú populációra vonatkozik (az IDNT vizsgálat átlagéletkora). A jövőben képződő költségeket és egészségnyereséget 5%-os értékkel diszkontáltuk, mely megfelel a magyar irányelv ajánlásának. Érzékenységi vizsgálatot készítettünk a végeredményt befolyásoló paraméterek azonosítására.

Eredmények: Az irbesartan-csoportban a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) 1,41 és 1,35 évvel később következett be az amlodipin-, illetve a placebo-csoporthoz képest. Az ESRD kumulatív incidenciája 54,7% a kontroll, 59,3% az amlodipin és 46,7% volt az irbesartan-csoportban. Az irbesartan-kezelés 25 évre számolva (a zárójelben a diszkontált érték található), 0,29 (0,15) életév nyereséget okoz az amlodipinhez képest és 0,63 (0,36) életév nyereséget eredményez a kontrollcsoporthoz képest. Az összköltség az irbesartan-csoportban alacsonyabb, mint a többi kezelési csoportban. 25 éves távlatra vetítve a költségmegtakarítás betegenként 2 422 584 Ft-ot jelent az amlodipinhez képest és 1 272 668 Ft-ot a kontrollcsoporthoz képest.

Következtetés: Az egészség-gazdaságtani elemzés alapján kimondható, hogy az irbesartan Magyarországon is mind költségmegtakarító, mind életmentő terápia az amlodipinhez vagy a kontrollcsoporthoz képest 2-es típusú, hypertóniás és nephropathiás betegek kezelésében.

Kulcsszavak: irbesartan, amlodipin, nephropathia, hypertonia, 2-es típusú diabetes, végstádiumú veseelégtelenség, cardiovascularis betegség, szövődmények, egészség-gazdaságtan, költség, költséghatékonyság, modellezés

Levezetési cím:

Borsos Kinga
Sanofi-Synthelabo Magyarország Rt.
1045 Budapest, 1-5 Tó u.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Tárgy és módszer

A modell felépítése
Csoportok és a kezelés
Klinikai adatok
(átmenetek valószínűségei)
Költségadatok
Diszkontálás
Érzékenységi vizsgálat

Eredmények

Megbeszélés

Irodalom

A vizsgálat a Sanofi-Synthelabo Rt. és a Bristol-Myers-Squibb támogatásával készült

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki Dr. Hídvégi Mártának a vizsgálatához nyújtott segítségéért.

ABSTRACT *Background:* In the Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT), treatment with irbesartan demonstrated 23% and 20% reductions in the combined endpoint of doubling of serum creatinine (DSC), end-stage renal disease (ESRD) or death in patients with hypertension, type 2 diabetes and overt nephropathy compared to amlodipine and control respectively. A simulation model was developed to project long-term cost consequences of the IDNT in Hungary.

Methods: A Markov-model simulated the progression from nephropathy to DSC, ESRD and death in patients with hypertension, type 2 diabetes and overt nephropathy. Treatment-specific probabilities were derived from IDNT. Hungarian-specific ESRD-related data were retrieved from local databases. Delay in onset of ESRD, life expectancy and mean lifetime costs were calculated for patients with baseline age 59 years. Future costs were discounted at 5% per annum, and clinical benefits were discounted at 0% and 5% per annum. Extensive sensitivity analyses were performed.

Results: Onset of ESRD was delayed with irbesartan by 1.41 and 1.35 years versus amlodipine and control respectively. Cumulative incidences of ESRD were 54.7%, 59.3% and 46.7% for control, amlodipine, and irbesartan respectively. When a 25-year (lifetime) horizon was considered, delay in ESRD onset led to anticipated improvements in life expectancy (discounted results shown in brackets) of 0,29 (0,15) years versus amlodipine and 0,63 (0,36) years versus control. Irbesartan led to cost savings of HUF 2,422,584 and HUF 1,272,668 per patient versus amlodipine and control respectively. The results were robust under a wide range of plausible assumptions.

Conclusions: Treating patients with hypertension, type 2 diabetes and overt nephropathy using irbesartan was both cost- and life-saving compared to amlodipine and control in the Hungarian setting.

Key words: irbesartan, amlodipine, nephropathy, hypertension, type 2 diabetes, end-stage renal disease, cardiovascular disease, complications, health economics, costs, cost-effectiveness, modeling, Hungary

BEVEZETÉS

A végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) incidenciája és prevalenciája az utóbbi évtizedben látványosan megemelkedett környezetünkben. Háttérben leggyakrabban a 2-es típusú diabetes áll (1). A 2-es típusú diabetes prevalenciája 5,4%-ra tehető Magyarországon, mely kb. 540 000 beteget jelent egy évben (2). Publikált adatok alapján a 2-es típusú diabeteses betegek közül 27,5% microalbuminuriás, 38,5% pedig proteinuriában szenved. A microalbuminuriás betegek 77%-a, míg a proteinuriások 81%-a magas vérnyomással is küzd (3). A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedők 30–40%-a a diabetes miatt szorul vesepotló kezelésre.

A nephropathiában és hypertóniában szenvedő 2-es típusú diabeteses betegek optimális terápiája segít csökkenteni a végstádiumú veseelégtelenséghez kapcsolódó emberi és gazdasági veszteségeket. Az „Irbesartan Vizsgálata Diabeteses Nephropathiában Szenvédő Betegekben”, ún. „The Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial” (IDNT), egy multicentrikus, kettős-vak, placebokontrollált vizsgálá-

lat volt, mely az irbesartan hatását vizsgálta a diabeteses vesebetegség alakulására és az összhalálózásra amlodipinnel és kontroll- (placebo-) csoporttal szemben hypertóniás, 2-es típusú diabeteses és proteinuriás betegekben (4). A hypertóniás és nephropathiás betegek irbesartan-kezelése 20%-kal ($p=0,02$) csökkentette a kombinált végpontok (halál, ESRD, DSC) rizikóját a kontrollcsoporttal szemben és 23%-kal ($p=0,006$) az amlodipinnel szemben, 2-es típusú diabeteses betegekben.

A gyógyszer-támogatás döntéshozójának érdemes figyelembe venni az egymással versengő terápiák költség-hatékonysági eredményeit, ezzel segítve a diabétesssel összefüggő szövődmények költségének csökkentését és a korlátozott egészségügyi büdzsé hatékonyabb elosztását.

Magyarországon a 2150/2000. (VI. 30.) Korm. határozat előírja, hogy a támogatási rendszer egészség-gazdaságtani elemzések eredményei alapján szelektáljon. A Kormány 2329/2000. (XII. 21.) határozata, valamint 1052/2001. (V. 30.) határozata értelmében a 90% és 100%-ban támoga-

tott gyógyszerek esetén költség-hatékonysági elemzés ismeretében kell a befogadási döntést meghozni.

Úgynevezett Markov-modellt fejlesztettünk ki (egy széles körben elfogadott eszköze az egészség-gazdaságtani vizsgálatoknak), melynek segítségével az egészség-gazdaságtani elemzés időhorizontjára vonatkozóan elemezni tudjuk az összes releváns költséget és eseményt, és így extrapolálhatjuk az IDNT klinikai vizsgálat hosszú távú klinikai és költségekkel összefüggő hatását magyarországi körülmények között (5). A Markov-modellben különböző egészségi állapotokat határozzunk meg (ún. Markov-állapotok), melyekben a beteg tartózkodhat, illetve onnan tovább léphet a betegség lefolyásától függően. Az egyes állapotok közötti átmenet valószínűségét és a költséget is kiszámítjuk.

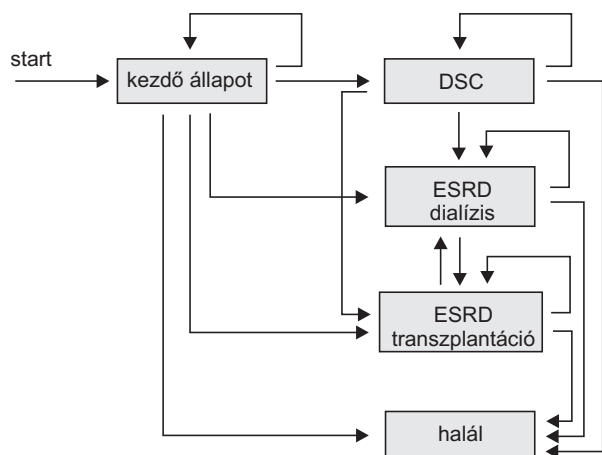
TÁRGY ÉS MÓDSZER

A MODELL FELÉPÍTÉSE

A Markov-modell gyakran használt eszköz a krónikus betegségek hosszú távú hatásainak elemzésében, különösen akkor indokolt, ha hosszú távú adatok nem állnak rendelkezésre. A modell segítségével a betegség progresszióját tudjuk szimulálni. Fő végpontként figyelembe vettük a szérum-kreatinin-szint megkettőződését (DSC) és a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) kialakulását (akár transzplantációval, akár dialízissel kezelve) és a halálózást. Jelen publikációban a modellt egy egyszerűsített formában mutatjuk be, a részletes leírás máshol megtalálható (6, 7).

A modellben a következő Markov-állapotokat határoztuk meg (1. ábra):

1. Kezdő vagy „progresszió nélküli” állapot: az IDNT beválasztási kritériumainak megfelelő állapot.
2. A betegség továbbfejlődése, azaz a DSC kialakulása a diabeteses nephropathiából (Doubling of Serum Creatinine).
3. Végstádiumú veseelégtelenség (End Stage Renal Disease, ESRD) kialakulása dialízissel kezelve.
4. ESRD kialakulása transzplantációval kezelve.
5. Halál.



1. ábra. A modell felépítése

A szimulációs csoport a start, azaz a „kezdő állapot”-ból indul. Ez az állapot az IDNT vizsgálatba beválasztott betegek állapotának felel meg. A betegek vagy megmaradnak egy adott állapotban vagy tovább lépnek egy másik állapotba, ki-ki a betegsége előrehaladása szerint.

A CSOPORTOK ÉS A KEZELÉS

A modell egy hipotetikus csoport eseményeit szimulálja (mely lehetőleg jobban megfelel a valóságnak). A csoportot 2-es típusú diabeteses nephropathiában szenvedő betegek alkotják, akik nagyon hasonlítanak az IDNT vizsgálatba beválasztott betegekhez. A csoport alaptulajdonságait máshol leírták (8).

Három kezelési csoportot különböztettünk meg: napi 75 és 300 mg irbesartannal kezelt csoport, napi 2,5–10 mg amlodipinnel kezelt csoport és a kontrollcsoport, akik standard antihipertenzív terápiában részesültek, kivéve az ACE-gátlókat, az angiotenzin-receptor- és a kalciumcsatorna-blokkolókat. Egyéb antihipertenzív terápia megengedett volt a kívánt vérnyomás eléréséhez ($\leq 135/85$ mmHg).

KLINIKAI ADATOK

(ÁTMENETEK VALÓSZÍNŰSÉGEI)

A „kezdő állapot”-ból történő átlépések, átmenetek valószínűségeit az 1. táblázat foglalja össze.

A modellben használt átmenetek valószínűségeit az első 3 évben az IDNT-vizsgálat eseményeinek éves előfordulásain alapulnak. A modell többi részében konzervatív becslést alkalmaztunk és az előbbi értékekből átlagos valószínűséget számoltunk.

Az IDNT-vizsgálatban, ha a beteg egyszer a DSC állapotba került, akkor

az ESRD állapotba kerülés valószínűsége megnő a kezdő állapotból való kiinduláshoz képest. Vagyis a beteg nagyobb valószínűséggel kerül a végstádiumú veseelégtelenség állapotába, ha már megkettőződött a szérumkreatinin-szintje. Rodby és társa (9) leírta, hogy a DSC állapotból az ESRD álla-

diumú veseelégtelenség állapotába, ha már megkettőződött a szérumkreatinin-szintje. Rodby és társa (9) leírta, hogy a DSC állapotból az ESRD álla-

1. táblázat

A modellben használt valószínűségi adatok áttekintése a „kezdő állapot”-ból kiindulva

Év	Valószínűség		
	<i>Irbesartan</i>	<i>Amlodipin</i>	<i>Kontroll</i>
A „kezdő állapot”-ból a „DSC” állapotba			
1	0,0069	0,0141	0,0141
2	0,0454	0,0507	0,0486
3	0,0423	0,0872	0,0644
4+	0,0315	0,0507	0,0424
A „kezdő állapot”-ból az „ESRD” állapotba			
1	0,0311	0,0264	0,0246
2	0,0207	0,0487	0,0447
3	0,0249	0,041	0,0396
4+	0,0256	0,0388	0,0363
A „DSC” állapotból az „ESRD” állapotba			
1+	0,537606	0,568517	0,604156

Valószínűség = átmenet éves valószínűsége;

Év = megfelel a szimuláció 1 évének;

DSC = szérumkreatinin-szint megkettőződése;

ESRD = végstádiumú veseelégtelenség

A valószínűségeket a következő elemszámú csoportokra kalkuláltuk (első, második és harmadik év)

- irbesartan: 579, 529, és 430 beteg;
- amlodipin: 567, 513, és 390 beteg;
- kontrollcsoport: 569, 514, és 404 beteg.

A negyedik éven túl, az első 3 év átlagát alkalmaztuk a különböző ágakon.

potba kerülés közepes ideje az IDNT vizsgálat alapján 328 nap volt az irbesartan-ágon, 301 nap volt az amlodipin-ágon, míg 273 nap volt a kontrollcsoportban. A fenti adat a program becsléseivel együtt határozta meg az éves, kezelési áganként jellemző DSC és ESRD állapotok közötti átmenet valószínűségeit.

A kezdő állapotban és a DSC állapotban a mortalitást egyenlőnek vettük, mivel nincs közvetlen bizonyíték, hogy a DSC állapotban lévő betegek (akik nem kerülnek ESRD állapotba) mortalitása nagyobb lenne, mint a megkettőződött szérumkreatinin-

szint nélküli betegeké. Ez az adat valószínűleg alulbecsült és figyelembe kell vennünk a nemrég publikált eredményeket a HOPE- és HOT- (10, 11), vizsgálatok alapján, melyek szerint a halálozás nő a szérumkreatinin-szint növekedésével. A halál állapotába kerülés valószínűségét, kezelési áganként, a klinikai vizsgálat összes halálozási adatának figyelembe vételével számítottuk (4) ki és a modell segítségével átmenet valószínűséggé alakítottuk.

Az IDNT-ből származó halálozási adatokat a szimuláció első 10 évére konstansnak tekintettük. Az első 10 év után korfüggő mortalitást tételeztünk

fel, azon publikált tényre alapozva, mely szerint a mortalitás 2-es típusú diabeteses betegekben 10 évenként megduplázódik (12). Mivel az IDNT-vizsgálatban az éves mortalitási valószínűségi adatok instabilak voltak, a modellben egyetlen átmeneti valószínűséget alkalmaztunk kezelési áganként (6. táblázat).

A halálozás valószínűségét, illetve azt, hogy a dialízis és a transzplantáció közötti átmenet milyen valószínűséggel történik meg, ha a szimuláció során a beteg az ESRD állapotában van, külön-külön, kezelési áganként számítottuk ki. Ezeket magyarországi értékek alapján határoztuk meg, a hazai „vese adatbázis”, az EDTA alapján (felelőse: Dr. Hídvégi Márta, Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, 1083 Budapest, Baross u. 23). Az EDTA adatbázis 1969 óta tartalmazza a dializált, illetve 1973 óta a vesetranszplantált betegek adatait. Összesen, 2003. áprilisig, 13695 beteg adatát tartalmazza az adatbázis (2. táblázat).

KÖLTSÉGADATOK

Minden, az irodalomból, illetve adatbázisból számolt költség a 2002-es évet tükrözi, forintban kifejezve (HUF). Az elemzés a finanszírozói (OEP) szempontot tükrözi. A gyógyszerköltségeket (irbesartan, amlodipin és együtt szedett gyógyszerek), illetve az ESRD terápiájának költségét külön-külön számoltuk az egyes terápiás ágakra (3. táblázat). A cardiovascularis események és ellátásának költségeit nem vettük figyelembe, mivel a célunk az inkrementális költségek kiszámítása volt. Ugyanakkor, a kezdő és DSC állapotban felmerülő költségeket az IDNT-vizsgálatban alkalmazott gyógyszer és a velük együtt szedett egyéb antihipertenzív gyógyszerek felhasználása alapján kalkuláltuk. Az ESRD állapotban lévő betegek költségei a magyarországi transzplantációs és dialízisköltségeken alapulnak.

A vizsgálati gyógyszer költségét az IDNT-vizsgálatban publikáltaknak megfelelően számoltuk, figyelembe véve a 100%-os fogyasztói árat (13), kiszámításához elosztottuk a szedési napok számát a betegek számával

2. táblázat

Az ESRD állapotból kiinduló átmenet valószínűségek Magyarországon

Esemény	Valószínűség	
Annak valószínűsége, hogy az ESRD beteg először dialízisre kerül	0,974	
Annak valószínűsége, hogy az ESRD beteg először transzplantációra kerül	0,026	
	Év	Valószínűség
„Dialízis” állapotból „Halál” állapotba kerülés valószínűség	1	0,174
	2	0,136
	3	0,155
	4	0,120
	5+	0,106
„Dialízis” állapotból „Transzplantáció” állapotba	1	0,0921
	2	0,0432
	3	0,0345
	4	0,0223
	5+	0,0165
„Transzplantáció” állapotból „Halál” állapotba	1	0,048
	2	0,044
	3	0,024
	4	0,032
	5+	0,028
„Transzplantáció” állapotból „Dialízis” állapotba	1	0,165
	2	0,039
	3	0,042
	4	0,045
	5+	0,035

Valószínűség = átmenet éves valószínűsége; Év = megfelel az adott állapotban való tartózkodás idejének;

DSC = szérumkreatinin-szint megkettőződése; ESRD = végstádiumú veseelégtelenség

Valószínűségi értékek: az EDTA adatbázis alapján, 2003 (Dr. Hídvégi Márta, Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika)

3. táblázat

Az egyes ágak terápiás költsége	
A gyógyszerterápia éves költsége	HUF/év/beteg
Irbesartan költség	83,001
Irbesartannal együtt szedett gyógyszerek	51,961
Amlodipin költség	36,335
Amlodipinnel együtt szedett gyógyszerek	47,501
Kontrollköltség	0
Kontrollal együtt szedett gyógyszerek	55,938

(minden dózisban) és megszoroztuk az átlagos betegkövetési idővel és az adott dózis árával. Az együtt szedett gyógyszerek esetében az IMS adatbázisa alapján, a terápiás napokkal súlyozott átlagot használtuk az egyes csoportokra (14).

A transzplantáció és a dialízis költségeire vonatkozó publikált adatokat, melyek 1997-ra vonatkoztak, az infláció mértékével aktualizáltuk (15). A szakértői becslés alapján a transzplantáció költsége a második évtől kezdve, évenként 30%-kal csökken (4. táblázat) (16). Számításunkban a 2. évtől kezdve azonosnak tekintettük a transzplantáció költségét. A dialízis esetében a költségeket egyenlőnek tekintettük az évek során.

DISZKONTÁLÁS

A diszkontálás során a jövőben (12 hónapon túl) fellépő költségeket jelen értékre számítjuk át. A diszkontálást gyakran alkalmazzák az egészség-gazdaságtani vizsgálatokban, abból a cél-

ból, hogy megjelenítsék a jövőben fellépő költségek és nyereség csökkentett értékét. A diszkontálás mögött az a megfontolás áll, hogy a jövőben fellépő költség, illetve nyereség nem olyan értékes, mint ha azok azonnal jelentkeznek.

Alapesetben az elemzés során mind a költségeket, mind az egészségnyereséget 5%-kal diszkontáltuk (17).

ÉRZÉKENYSÉGI VIZSGÁLAT

Egyváltozós érzékenységi vizsgálatot végeztünk a költségekre és a várható élettartamra abból a célból, hogy megvizsgáljuk, hogy az egyes feltételezések milyen hatással vannak az eredményekre. Az egyváltozós érzékenységi vizsgálat során vizsgáltuk az összköltség és a várható élettartam változását úgy, hogy a valószínűségeket és a költség adatokat $\pm 10\%$ -os tartományban változtattuk meg. Ennek segítségével rangsorolhatjuk a változókat aszerint, hogy mennyire befolyásolják a végeredményt. Az egyváltozós érzékenységi vizsgálatot grafikusan, ún. tornádó-diagramon ábrázoltuk. Érzékenységi vizsgálatot végeztünk az átmene-tek valószínűségeinek extrapolációs (3 éven túli) hatására is. Az alapesetben, az első 3 év valószínűségi értékeit az IDNT vizsgálat eseményeinek éves előfordulása alapján számoltuk. A modell többi részében, az első három év valószínűségeiből számolt átlagot vettük alapul minden terápiás ágon. Az érzékenységi vizsgálatban, egy szélsőségesen konzervatív becslést alkalmazva, az első három év után a valószínűségek elérik a kontrollcsoport valószínűségi értékeit a többi ágon is (vagyis az irbesartannak és amlodipinnek csak a vizsgálati időtartama alatt észlelt hatását vettük figyelembe).

EREDMÉNYEK

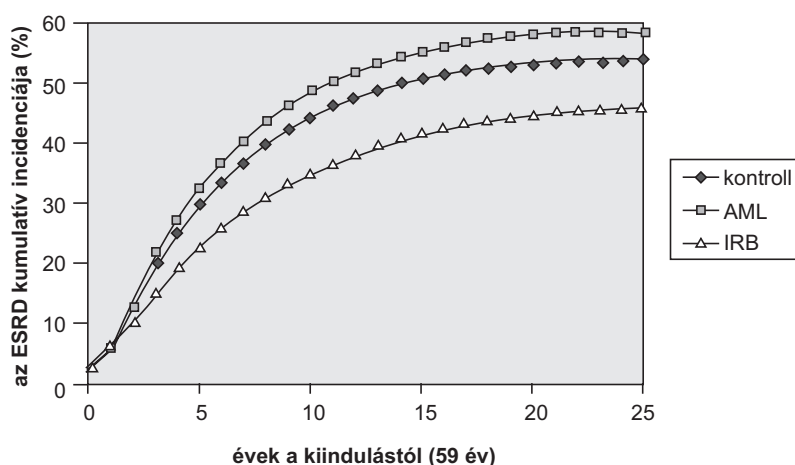
Az irbesartannal kezelt csoportban az ESRD kialakulása később következett be, mint az amlodipin-, illetve kontrollcsoportban. Az ESRD kialakulása átlagosan 8,23 év múlva következett be az irbesartan-csoportban, 6,82 év múlva az amlodipin-csoportban és 6,88 év múlva a kontrollcsoportban. Ez 1,41 éves eltolódást jelent az irbesartan javára az amlodipin-csoport-hoz képest és 1,35 éves eltolódást a kontrollcsoport-hoz képest. Így, az irbesartan hosszú távú kezelésének szimulációja az irbesartan-csoport alacsonyabb ESRD incidenciáját mutatja az amlodipin- és kontrollcsoport-hoz képest. A 10 éves elemzésben az ESRD kumulatív incidenciája 36%, 49% és 45% volt az irbesartan-, amlodipin- és kontrollkezelési csoportban. Az élethosszra (25 év) számolt ESRD kumulatív incidenciája 47% volt az irbesartan-csoportban, 59% az amlodipin-csoportban és 55% a kontrollcsoportban. Ezek alapján az élethossz elemzésben az irbesartan-csoport ESRD kumulatív incidenciája 12% és 8%-kal kevesebb, mint az amlodipin-, és a kontrollcsoportban (2. ábra).

VÁRHATÓ ÉLETTARTAM

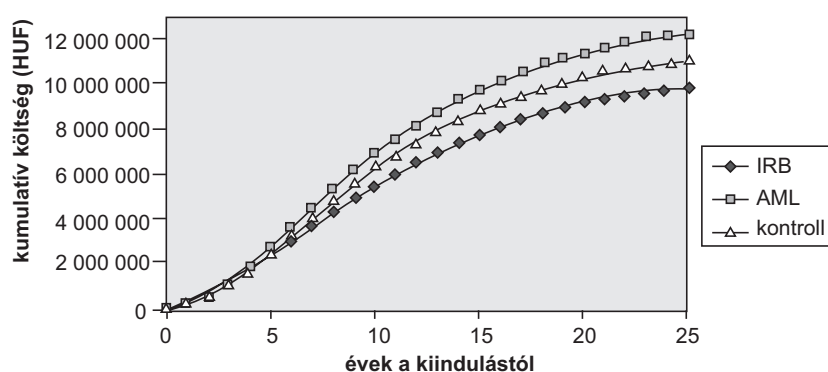
Az irbesartan-csoport várható élettartama az amlodipin- és a kontrollcsoport-hoz képest jobbnak bizonyult, ami az ESRD bekövetkezésének eltolódásából adódik. A nem diszkontált várható élettartam (a zárójeles értékek az 5%-os diszkontálást mutatják) 11,60 (8,03) év volt az irbesartan-csoportban, 11,32 (7,87) év volt az amlodipin csoportban és 10,98 (7,67) év volt a kontrollcsoportban. Azaz, az irbesartan-kezelés 0,29 (0,15) életév-növekedést okoz az amlodipinhez képest és 0,63 (0,36) életév növekedést a kontrollcsoport-hoz képest. Amikor a 10 éves periódusra végezzük az elemzést, akkor a fenti értékek a következőképpen alakulnak: a nem diszkontált (és diszkontált) várható élettartamnövekedés az irbesartan-csoportban 0,07 (0,05) év az amlodipin-csoport-hoz képest és 0,23 (0,16) év a kontrollcsoport-hoz képest.

4. táblázat

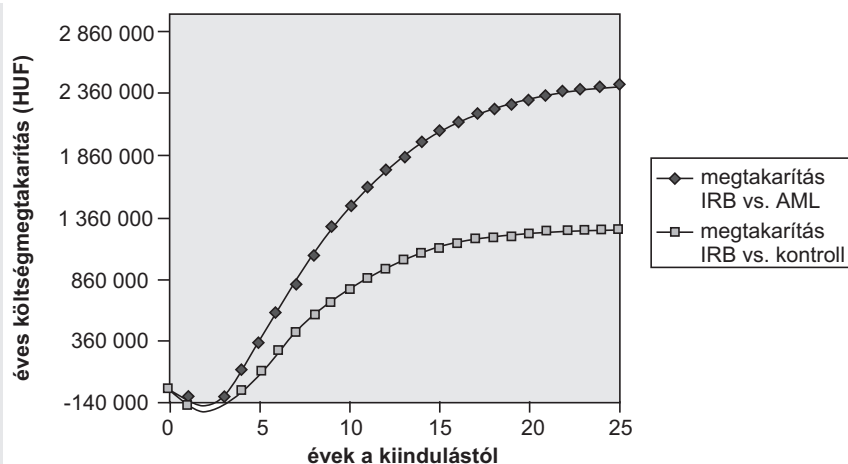
A végstádiumú veseelégtelenség költsége			
Kezelés	Éves költség (HUF)		Forrás
	Év 1	Év 2+	
Vesetranszplantáció	4,141,864	2,899,305	16
Dialízis	4,945,622	4,945,622	16



2. ábra. Az ESRD kumulatív incidenciája 25 év után 44,7%, 57,1% és 52,9% volt az Irbesartan, amlodipin és a kontrollcsoportban.
AML: amlodipin; IRB: irbesartan



3. ábra. Kumulatív költség per beteg 25 éves szimulációs időre.
AML: amlodipin; IRB: irbesartan



4. ábra. Éves költségmegtakarítás betegenként, évente
Az ábra az éves költségmegtakarítást mutatja be betegenként az időben, az irbesartan csoportban az amlodipin csoporthoz vagy a kontrollcsoportához viszonyítva. A költségmegtakarítás legalább 3 éves irbesartan terápia után jelentkezik.

AZ ÉLETHOSSZRA SZÁMOLT ÖSSZKÖLTSÉG

Az összköltség az irbesartan-csoportban alacsonyabb, mint a többi kezelési csoportban.

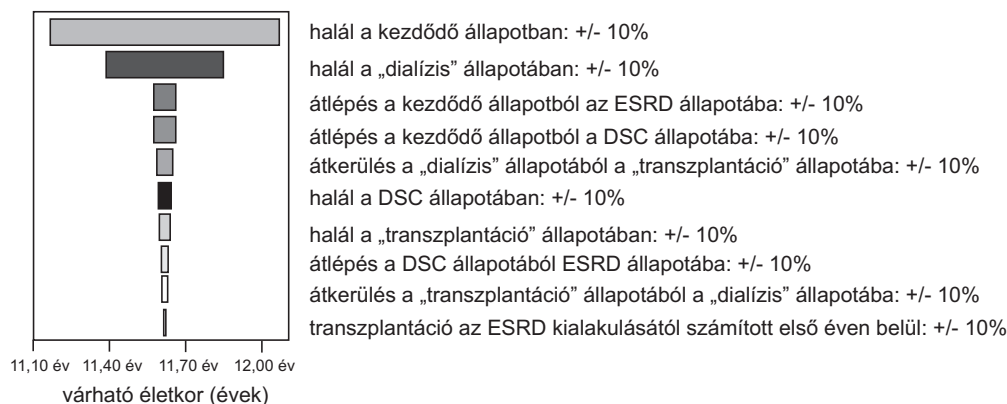
A 10 éves elemzésben az 5%-kal diszkontált összköltség 5 195 424 Ft volt az irbesartan-csoportban, az amlodipin-csoportban 6 549 022 Ft és 5 922 124 Ft a kontrollcsoportban. Ez 1 353 598 Ft költségmegtakarítást eredményez az amlodipinhez képest és 726 700 Ft-ot a kontrollcsoportéhoz képest. A 25 éves távlatra vetítve a költségmegtakarítás 2 422 584 Ft az amlodipinhez képest és 1 272 668 Ft a kontrollcsoportéhoz képest (3. és 4. ábra).

Az egy betegre jutó költségeket elemezve látható, hogy az irbesartan-vagy az amlodipin-kezelés költsége az összköltség 2–7%-át teszi ki, míg az ESRD kezelésének költsége adja az összköltség 89–96%-át. Az irbesartan-ág ESRD költségeinek csökkenése okozta az összköltségben történő megtakarítást (5. táblázat). A megtakarítást így végső soron az irbesartan-csoportban megfigyelhető ESRD esetek elkerülése okozza, ami már 3-4 éves kezelés után is megfigyelhető (4. ábra).

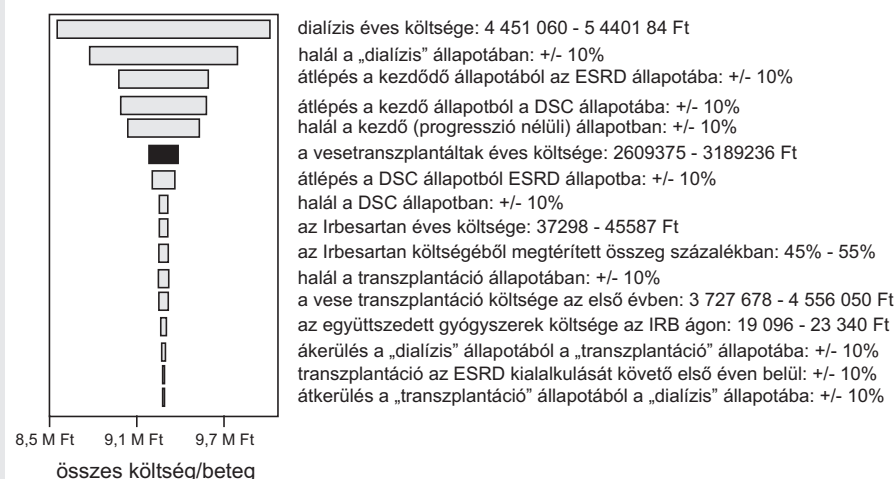
ÉRZÉKENYSÉGI VIZSGÁLAT

A költségek és a hatékonyság diszkontrátáit változtatva az eredmények érdemben nem változnak meg. Minden esetben költség megtakarító és életet meghosszabbító terápia marad az irbesartan. (A diszkontráta értékeit 0% és 10% között változtattuk meg, és vizsgáltuk a hatást mind a költségekre, mind a megmentett életévekre).

A várható élettartamot leginkább befolyásoló paraméter a „kezdő állapot” éves halálozási valószínűsége volt (ez az érték közvetlenül az IDNT-vizsgálatból származik), ezt követi az „ESRD dialízissel kezelve” állapot éves halálozási valószínűsége (mely az EDTA adatbázisból számolt érték) (18) (5. ábra). Számolásunk alapján, az irbesartan-kezelés az amlodipinhez képest életvényeréséget okoz, még akkor is, ha az irbesartan-csoport „kezdő állapot”-ának éves halálozási valószínűsége



5. ábra. Tornádo diagram: egyváltozós érzékenységi vizsgálat a „Várható élettartamra” az irbesartannal kezelt csoportban. Minden paramétert $\pm 10\%$ -kal változtattuk, hogy megvizsgáljuk a hatásukat a várható élettartamértékre



6. ábra. Tornádo diagram: egyváltozós érzékenységi vizsgálat az „Összköltség per beteg” értékre az irbesartan csoportban. Minden paramétert $\pm 10\%$ -kal változtunk, hogy megvizsgáljuk az hatásukat az összköltségre.

nűségét 7%-kal megnöveljük az amlodipinhez képest. Placebóval szemben 15%-kal is növelhetjük a fenti valószínűségi értéket, anélkül, hogy az eredmény érdemben megváltozna (5. ábra).

Az összköltséget leginkább befolyásoló paraméter a dialízis éves költsége. Az irbesartan-kezelés költségmegtakarító alternatívának bizonyul még akkor is, ha a dialízis költségét 1 200 000 Ft-nak vesszük (az alapeset 24%-a). Az irbesartan gyógyszer költsége a 8.

helyen áll az összköltséget befolyásoló tényezők között (6. ábra). Betegként 240 000 Ft-ra kellene növelni az irbesartan gyógyszer éves költségét (az alapesetben számolt 83 001 Ft helyett), hogy a kontrollcsoporthoz képest a költségmegtakarítás már ne jelentkezzen (vagy 375 000 Ft-ra az amlodipinhez képest) (6. ábra).

A konzervatív megközelítés szerint, amikor az csak irbesartan „within-trial” hatását vesszük figyelembe (vagyis az első 3 év után az átmenetek va-

lószerűségi értékei megegyeznek a három kezelési ágon), az irbesartan-kezelés akkor is a költségmegtakarító és életévnyereséget okozó alternatíva marad.

A transzplantáció költségének nincs hatása az eredményekre, ami abból adódik, hogy relatíve alacsony a transzplantáció incidenciája a dialízishez képest.

MEGBESZÉLÉS

A 2-es típusú diabeteses, hypertóniás és nephropathiás betegek végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának valószínűsége kiemelkedően magas, melynek következménye a magas morbiditás, magas mortalitás és magas kezelési költség. Bármely beavatkozás, mely késlelteti az ESRD kialakulását, jelentősen befolyásolja a klinikai és költség kihatásokat.

A tárgyalt Markov-modell elemzése megerősíti a fenti tényeket. A DSC és ESRD kialakulásának késleltetése irbesartan-kezeléssel jelentősen javítja a betegek életkilátásait és csökkenti az összköltséget az amlodipin-csoporthoz és a kontrollcsoporthoz képest. A nem diszkontált várható élettartam (az ESRD kialakulásának késleltetése miatt) kiemelkedően jó értéket mutat más, elfogadott egészségügyi technológiákhoz képest (19, 20). Az amlodipinhez vagy a standard vérnyomás-csökkentő terápiákhoz képest elérhető

5. táblázat

Egy betegre eső összes költség

Átlagos költség per beteg (25 évre) (HUF)						
	Irbesartan		Amlodipin		Kontroll	
Gyógyszerköltség	665 231	7%	286,117	2%		0%
Egyéb gyógyszerköltség	417 041	3%	374,043	3%	429,112	4%
ESRD	8 812 985	89%	11 657 681	95%	10 738 812	96%
Összesen	9,895,257	100%	12 317 841	100%	11 167 924	100%

Gyógyszerköltség = az egyes terápiás ágak gyógyszerköltsége fogyasztói áron számolva;
% = az összeköltség százaléka.

6. táblázat

A „Halál állapotába” történő átmeneti valószínűségi értékek

Évek	Irbesartan	Amlodipin	Placebo
1 - 9	0,051813	0,050477	0,05636
10	0,055859	0,054523	0,060405
11	0,060194	0,058858	0,064741
12	0,064841	0,063505	0,069388
13	0,069821	0,068485	0,074368
14	0,075159	0,073823	0,079705
15	0,080879	0,079543	0,085426
16	0,087011	0,085675	0,091557
17	0,093582	0,092246	0,098129
18	0,100625	0,099289	0,105172
19	0,108174	0,106838	0,11272
20	0,116264	0,114928	0,120811
21	0,124935	0,123599	0,129482
22	0,134228	0,132892	0,138775
23	0,144189	0,142853	0,148736
24	0,154864	0,153528	0,159411
25	0,166305	0,164969	0,170852

Mivel az IDNT-vizsgálatban az éves mortalitási valószínűségi adatok instabilak voltak, a modellben egyetlen átmeneti valószínűséget alkalmaztunk kezelési áganként. Az adatot a következőképpen számoltuk:

$(\text{halálesetek száma})/(\text{betegek száma}) \times (\text{átlagos követési idő})$

A halálozási rátát kor szerint korrigáltuk, felhasználva a publikált adatokat diabeteses betegekre vonatkozóan (12). A faktor értéke megközelítőleg 2 (10 éves periódusra), melyet a halálozás számolásakor használtunk.

tan-kezelés késlelteti a DSC kialakulását, ezért feltételezhetően az életvényereség is alulbecsült.

Meg kell jegyezni, hogy az IDNT populáció olyan betegeket tartalmaz, akik előrehaladott diabeteses nephropathiában szenvednek, ezért az eredményeket ezekre a betegekre lehet vonatkoztatni. Ugyanakkor, az IDNT-vizsgálat célja az irbesartan és amlodipin hatásának vizsgálata volt a DSC, ESRD vagy halál bekövetkeztére, függetlenül a vérnyomás kezelésétől. A három kezelési ágon a vérnyomásértékek hasonlóak voltak. A vizsgá-

költségmegtakarítás az irbesartan-kezelés mellett már 3 éves terápia után megjelenik (a klinikai vizsgálati időtartamának elemzése). A jelen vizsgálat megerősíti a RENAAL vizsgálat eredményeit, mely összehasonlítja a diabeteses, hypertenziós és nephropathiás betegek költségeit 3 éves losartan (egy másik angiotenzinreceptor-blokkoló) kezelés mellett placebóval (standard vérnyomás csökkentő terápia) szemben. A vizsgálat igazolta, hogy a 3 éves losartannal szintén költségmegtakarítás érhető el az Európai Unióban (21). Jelen magyarországi elemzésünk megerősíti a belgiumi, francia és amerikai elemzések eredményeit (6,7), melyekben szintén igazolódott az irbesartan-kezelés mellett elérhető költségmegtakarítás amlodipinnel, illetve hagyományos vérnyomáscsökkentő terápiával szemben.

Az eredmények érdemben nem változtak a terápia hosszú távú hatására, a szövödményekre és a gyógyszerelés költségeire vonatkozó feltételezés szimulációja során, még abban a szélsőséges esetben sem, ha azt feltételezzük, hogy az irbesartan- vagy amlodipin-kezelésnek nincs hatása 3 év után.

Néhány korlátozást azért ki kell emelnünk. A modell a nephropathiából eredő halálozást veszi figyelembe, míg az egyéb okból bekövetkező halálozás és az ehhez kapcsolódó költségek nem szerepelnek a vizsgálatban, ezért az eredmények csak ezek figyelembe vételével érvényesek. Amikor csak lehetséges volt, az IDNT-vizsgálat adatait, alkalmaztuk. Néhány onnan származó valószínűségi adat, bár különbözött a kezelési ágakon, nem volt szignifikáns. Gyakran ez a helyzet, amikor a gazdasági elemzés alapját klinikai vizsgálat képezi, mivel a klinikai vizsgálat célja az elsődleges végpont bizonyítása (mely sokszor nem egyezik a gazdasági elemzés végpontjával). Például, a bármely okból bekövetkező halálozás nem különbözött szignifikánsan a 3 csoportban a 3 éves periódus során, azonban az IDNT vizsgálat célja nem a fenti, másodlagos végpont bizonyítása volt. Ugyanakkor, az ESRD kialakulásának szignifikáns késleltetése az irbesartan-csoportban a vizsgálati idő alatt jelentős életvényereséget jelentett. Ennek oka, hogy az ESRD késleltetése miatt csökkent az ESRD-hez fűződő magas mortalitás. Az érzékenységi vizsgálat kimutatta, hogy azon valószínűségi értékek, melyek szignifikánsak voltak az IDNT vizsgálatban (pl. a DSC állapotba kerülés valószínűsége), a leginkább befolyásolták a végeredményt. Ezen értékek változtatása egy adott határon belül viszont nem változtatta meg a végeredményt.

Feltételezésünk szerint nem nőtt a mortalitás, ha a beteg a DSC állapotba került. Néhány bizonyíték szerint azonban a mortalitás nőhet a szérum-kreatinin-érték növekedésével. A mortalitást a „kezdő állapotban” és a DSC állapotban egyenlőnek tekintettük, ahol valószínűleg alulbecsült a DSC állapot mortalitása, amint azt a HOPE- és HOT-vizsgálat eredményei mutatják (10, 11). Mivel az irbesar-

mazó valószínűségi adat, bár különbözött a kezelési ágakon, nem volt szignifikáns. Gyakran ez a helyzet, amikor a gazdasági elemzés alapját klinikai vizsgálat képezi, mivel a klinikai vizsgálat célja az elsődleges végpont bizonyítása (mely sokszor nem egyezik a gazdasági elemzés végpontjával). Például, a bármely okból bekövetkező halálozás nem különbözött szignifikánsan a 3 csoportban a 3 éves periódus során, azonban az IDNT vizsgálat célja nem a fenti, másodlagos végpont bizonyítása volt. Ugyanakkor, az ESRD kialakulásának szignifikáns késleltetése az irbesartan-csoportban a vizsgálati idő alatt jelentős életvényereséget jelentett. Ennek oka, hogy az ESRD késleltetése miatt csökkent az ESRD-hez fűződő magas mortalitás. Az érzékenységi vizsgálat kimutatta, hogy azon valószínűségi értékek, melyek szignifikánsak voltak az IDNT vizsgálatban (pl. a DSC állapotba kerülés valószínűsége), a leginkább befolyásolták a végeredményt. Ezen értékek változtatása egy adott határon belül viszont nem változtatta meg a végeredményt.

lati periódusban nem volt szignifikáns különbség az artériás vérnyomás átlagos értékében az irbesartan- és az amlodipin-csoportban, a kontrollcsoport átlagos artériás vérnyomásértéke 3,3 Hgmm-rel magasabb volt, mint a másik két aktív csoportban. Ezért a két aktív csoport eredményeinek különbsége nem magyarázható a vérnyomásértékek különbségével. Ha az irbesartan- és a kontrollcsoport közötti vérnyomásértéket kiegyenlítettük a szimulációban, akkor az irbesartan vesére gyakorolt jótékony hatása nem csökkent szignifikánsan (4).

Szintén meg kell jegyezni, hogy a vizsgálat nem terjedt ki az ACE-gátlókkal, béta-blokkolókkal vagy más angiotenzin-II-receptor-blokkolókkal való összehasonlításra. Vizsgálatunkat a klinikai vizsgálatra alapoztuk, mely a komparátort meghatározta. Valójában nem létezik publikált, közvetlen összehasonlító vizsgálat ACE-gátlóval, béta-blokkolóval vagy más angiotenzin-II receptor-blokkolóval szemben a cikk írásának idejében, mely adatok a modell alapját képezhetnék. Az angiotenzinreceptor-blokkolók költséghatékonyági vizsgálata ACE-inhi-

bitorokkal szemben érdekes lehet, ha megfelelő klinikai adatok állnak rendelkezésre.

Összefoglalva, a jelen, magyarországi adatokon alapuló egészség-gazdaságtani elemzés bemutatta, hogy a 2-es típusú diabeteses és nephropathiában szenvedő betegek irbesartan-kezelése következtében a DSC és az ESRD kialakulása késleltethető, ezzel csökkenthető az összköltség és javítható a beteg életkilátása, az amlodipin- vagy más antihipertenzív terápiához képest.

IRODALOM

1. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(5):795-808.
2. Adeghate E, Schattner P, Peter A, Dunn E, Donath T. Diabetes mellitus and its complications in a Hungarian population. *Arch Physiol Biochem* 2001; 109(3):281-291.
3. Molnar M, Wittmann I, Nagy J. Prevalence, course and risk factors of diabetic nephropathy in type-2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2000; 6(5):929-936
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):851-860.
5. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13(4):322-338.
6. Rodby RA, Chiou CF, Borenstein J, Smitten A, Sengupta N, Palmer AJ et al. The cost-effectiveness of irbesartan in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetic nephropathy. *Clin Ther* 2003; 25(7):2103-2119
7. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M, Rodby RA, Cordonnier D. An economic evaluation of irbesartan in the treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension and nephropathy; cost-effectiveness of Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in the Belgian, and French settings. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2059-2066.
8. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(4):487-497.
9. Rodby RA, Simon TA, Waldeck R, Yuan Y, L'Italien G, Chen R et al. An Economic Analysis of Irbesartan in Type II Diabetic Nephropathy. *Value in Health* 2001; 4:508-509.
10. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 629-636.
11. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19(6): 1149-1159.
12. Leibson CL, O'Brien PC, Atkinson E, Palumbo PJ, Melton LJ, III. Relative contributions of incidence and survival to increasing prevalence of adult-onset diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1997; 146(1):12-22.
13. Egészségügyi Közlöny Különszám, Segédlet a gyógyszerkészítmények rendeléséhez és kiadásához, 2003/1
14. IMS, 2003
15. Statisztikai Évkönyv 2002, KSH, 2003
16. Z Kaló, J Járny, J Nagy. Economic evaluation of kidney transplantation versus hemodialysis in patients with end-stage renal disease in Hungary. *Progress in Transplantation*, Vol 11, No.3, 2001
17. EüM szakmai irányelv az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez, Egészségügyi Közlöny 2002/11
18. EDTA adatbázis, Dr. Hídvégi Márta, Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, 1083 Budapest, Baross u. 23
19. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions—standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998; 339(6):380-386.
20. Detsky AS, Redelmeier DA. Measuring health outcomes - putting gains into perspective. *N Engl J Med* 1998; 339(6): 402-404.
21. Gerth WC, Remuzzi G, Viberti G, Hannedouche T, Martinez-Castelao A, Shahinfar S et al. Losartan reduces the burden and cost of ESRD: Public health implications from the RENAAL study for the European Union. *Kidney Int* 2002; 62 Suppl 82:68-72.:68-72.

Rilmenidin hatása hypertóniások szívfrekvencia-variabilitására és spontán baroreflex-érzékenységre

Effect of rilmenidine on heart rate variability and on spontaneous baroreflex sensitivity in hypertensive patients

Finta Ervin¹, Alföldi Sándor², László Ferenc³, Nemcsik János³, Kun Edit⁴, Erőss Attila⁵, Farsang Csaba², Kiss István¹

¹Szent Imre Kórház, I. Belgyógyászat, ²Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, ³MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet,

⁴Dél-Budai Eü. Szolg. Kht., ⁵Semmelweis Egyetem ÁOK V, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):96–100.

ÖSSZEFOGLALÁS A vizsgálat célja a szelektív imidazolin I₁-receptor-agonista rilmenidin essentialis hypertóniások szívfrekvencia-variabilitására és baroreflex-érzékenységre gyakorolt hatásának vizsgálata volt. Tíz kezeletlen enyhe és középsúlyos hypertóniában szenvedő beteg 24 órás ambuláns, neminvaszív, folyamatos (beat to beat) vérnyomás-monitorozáson vett részt (Portapres Model 2 vérnyomásmonitor) kezeletlen állapotban és 4 hét rilmenidin-kezelés után. A systolés és diastolés vérnyomásértékeket, illetve a pulzus-számértékeket regisztráltuk és analizáltuk. A szívfrekvencia-variabilitás (HRV) (illetve pulzusvariabilitás, mivel az RR intervallumok helyett a pulzushullám intervallumok szerepelnek) meghatározásához a pulzus intervallumok standard deviációját (SDPP), pulzus-variabilitás triangularis indexét (PRVti), 5 perces periódusok pulzusintervallumai átlagának standard deviációját (SDAPP) és a pulzusintervallumok átlagos különbségének négyzetgyökét (RMSSD) számítottuk ki. A baroreflex érzékenységét (BRS) időtartományban a szekvencaanalízis módszerével a spontán systolés vérnyomás emelkedés és csökkenés, valamint a társuló pulzus intervallum változások analizálásával határoztuk meg.

A rilmenidin szignifikánsan csökkentette a rendelőben mért systolés és diastolés vérnyomást 153,8±18,6-ről 131,8±7,5 Hgmm-re és 90,6±15,5-ről 77,6±4,1 Hgmm-re (p<0,05). A rendelői pulzusszám is csökkent 87,8±10,6/perc-ről 74,0±8,0/percre (p<0,05). A Portapres-monitorozások során a nappali systolés vérnyomásátlag csökkenése szignifikáns volt (139,4±21,3 Hgmm-ről 131,8±21,9 Hgmm-re p<0,05). SDPP és SDAPP nőtt rilmenidin-kezelés hatására (133,01-ről 149,7-re és 114,58-ről 131,82-re; p<0,05). A baroreflex-szenzitivitás (a szekvenciánként számított regressziós egyenesek meredekségének átlaga) rilmenidin kezelés hatására szignifikánsan nőtt 6,31 ms/Hgmm-ről 7,96 ms/Hgmm-re, p<0,05.

A rilmenidin-kezelés növelte az enyhe és középsúlyos essentialis hypertóniások szívfrekvencia-variabilitását és baroreflex-szenzitivitását. Következésképpen a sympathicus idegrendszer emelkedett aktivitása szerepet játszhat essentialis hypertóniásokban a HRV és BRS regulációban. E hipotézis bizonyításához kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat szükséges.

Kulcsszavak: baroreflex-szenzitivitás, szívfrekvencia-variabilitás, rilmenidin, Portapres, beat to beat vérnyomás-monitorozás

ABSTRACT The aim of the study was to assess the effects of the selective imidazoline I₁-receptor agonist, rilmenidine on heart rate variability, and baroreflex sensitivity in patients with essential hypertension. In 10 untreated, mildly to moderately hypertensive patients (aged 20 to 62 years), 24-hour ambulatory blood pressure was continuously (beat to beat) monitored noninvasively (Portapres Model 2 device) without antihypertensive medication and after a 4-week treatment with rilmenidine.

Levelezési cím:

Dr. Finta Ervin
Szent Imre Kórház I. Belgyógyászati Osztály
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
ervin.finta@axelero.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Célkitűzés
Módszer
Betegek
Vérnyomásmérés
Beat to beat vérnyomás monitorozás
A vizsgálat folyamata
Adatfeldolgozás, statisztika
Eredmények
Megbeszélés
Irodalom

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A Portapres beszerzését a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának támogatása,

az OTKA M036983 számú támogatása

és az EGIS Rt. támogatása tette lehetővé.

A műszer használatának elsajátítása a Magyar Hypertonia Társaság utazási támogatásával vált lehetővé.

Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate were computed. For heart rate variability (HRV) (or pulse rate variability because instead of RR intervals it was calculated from pulse intervals) the standard deviation of the pulse intervals (SDPP), the pulse rate variability triangular index (PRVti), which is based on a histogram of pulse intervals and equal to the inverse of the percent frequency of the mode of the distribution, the standard deviation of the period averages of the pulse interval (SDAPP), with the period taken as 5 min, and the root mean squared value of the sequential differences in pulse interval (RMSSD) were determined.

24-hour baroreflex sensitivity was quantified in the time domain by the slope of the spontaneous sequences characterized by progressive increases or reductions of systolic blood pressure and RR interval.

Rilmenidine reduced office blood pressure significantly from 153.8 ± 18.6 to 131.8 ± 7.5 mm Hg and 90.6 ± 15.5 to 77.6 ± 4.1 mm Hg; systolic and diastolic respectively ($p < 0.05$). Pulse rate was also reduced from 87.8 ± 10.6 beat/min to 74.0 ± 8.0 beat/min ($p < 0.05$). Measured by Portapres significant reduction was determined only in daytime systolic blood pressure (from 139.4 ± 21.3 mm Hg to 131.8 ± 21.9 mm Hg; $p < 0.05$). SDPP and SDAPP were increased by rilmenidine (133.01 to 149.7 and 114.58 to 131.82 respectively; $p < 0.05$). The overall baroreflex sensitivity (24-hour average slope of all sequences) seen without treatment (6.31 ms/mm Hg) was significantly increased by rilmenidine (7.96 ms/mm Hg, $p < 0.05$).

In this pilot study rilmenidine increased overall heart rate variability and spontaneous baroreflex sensibility in patients with mild-to-moderate essential hypertension. Therefore the increased activity of sympathetic nervous system in essential hypertension may have a role in regulation of HRV and BRS. To prove the above hypothesis, a placebo-controlled, randomized, double-blind study is needed.

Key words: baroreflex sensitivity, heart rate variability, rilmenidine, Portapres, beat to beat blood pressure monitoring

CÉLKITÚZÉS

Jelen tanulmány célja a centrális hatású vérnyomáscsökkentők csoportjába tartozó, szelektív imidazolin I_1 -receptor-agonista rilmenidin szívfrekvencia-variabilitásra és baroreflex érzékenységre gyakorolt hatásának vizsgálata volt.

MÓDSZER

BETEGEK

A vizsgálatban 10 kezeltlen, ambuláns, enyhe és közepesúlyos hypertoniás (vérnyomás $140\text{--}179/90\text{--}99$ Hgmm) beteg vett részt (3 férfi, 7 nő). A betegeknek a szokásos szűrővizsgálatokkal szekunder hypertonia gyanúja nem merült fel. A terhességet, a súlyos cardiovascularis, illetve renalis szövődeményeket (myocardialis infarctus, illetve cerebrovascularis esemény a megelőző 3 hónapban, veseelégtelenség), a malignus betegségeket, a súlyos májbetegséget, depressziót, illetve arrythmiát a megfelelő klinikai vizsgálatokkal kizártuk, MAO inhibitor a betegek nem kaptak. Átlagos életkor: 44.8 ± 16.5 év, testsúly: 78.4 ± 18.3 kg, testmagasság: 1.69 ± 0.09 m, BMI: 27.5 ± 6.6 kg/m². A rendelőben mért vérnyomás a vizsgálat kezdetén: $153.8 \pm 8.6/90.6 \pm 5.5$ Hgmm, a pulzusszám pedig 87.8 ± 10.6 /perc volt.

VÉRNYOMÁSMÉRÉS

A vérnyomást a vizsgálók egymás után két alkalommal (egy perces különbséggel), validált higanyos vérnyomásmérővel azonos személyek mérték (az elfogadott irányelveknek megfelelően) a vizsgálati napon reggel, azonos karon, ülő testhelyzetben, mielőtt a beteg az aznapi gyógyszert bevette. A statisztikai analízishez a két mért érték átlagát vettük figyelembe.

Beat to beat vérnyomás monitorozás. A vizsgálatban a folyamatos (beat-to-beat), nem invazív vérnyomás-monitorozás Portapres Model 2 vérnyomásmonitor (23) (TNO Biomedical Instrumentation) segítségével történt. A monitor működése a Penaz-féle artériás volume-clamp módszeren alapul (24, 25). Az egyik kéz középső

BEVEZETÉS

Az artériás baroreflex alapvető jelentőségű a vérnyomás szabályozásában. Szenzitivitásának csökkenése ugyanakkor megfigyelhető, és negatív prognosztikus értékű számos cardiovascularis betegségben (1-5). Károsodása myocardialis infarctus után a hirtelen halál független rizikófaktorának tekinthető. Az ATRAMI study során a BRS az infarctus utáni késői mortalitás prediktorának bizonyult, amely független volt a balkamra-hypertrophiától, kamrai ritmuszavaroktól és szívfrekvencia-variabilitástól (6). A baroreflex-szenzitivitás független prediktornak bizonyult szívelégtelen betegek hosszú távú túlélése tekintetében is (7) és vannak adatok arra vonatkozóan, hogy csökkenése a diabeteses neuropathia érzékeny, korai előrelőzője lehet (8, 9). Arra vonatkozóan is rendelkezünk adatokkal, hogy a csökkent baroreflex-érzékenység javítása fizikai tréning révén (10), vagy a béta-blokkoló kezeléssel (11) javítja a hypertoniás betegek prognózisát.

Hypertoniában a csökkent baroreflex-szenzitivitás mellett (12) sympathicus hiperaktivitás (13-15) és megváltozott autonóm idegrendszeri szabályozás is megfigyelhető. Ez utóbbinak széles körben elfogadott és használt markere a szívfrekvencia variabilitás (HRV) (16-21).

A sympathicus hiperaktivitás méréséklésére számos lehetőséget ismerünk. Ezek közé tartoznak a centrális hatású vérnyomáscsökkentő szerek.

A rilmenidin centrális hatású vérnyomáscsökkentő szer, amely a nyúltvelőben található imidazolin I_1 -receptorok szelektív agonistája. Hatása a fokozott sympathicus tónus csökkentése, melynek révén csökkenti a teljes perifériás rezisztenciát. Ehhez a centrális hatáshoz hozzájárul a perifériás sympathicus neuronokon történő transzmitterfelszabadulást gátló hatás is (22).

Mindezidáig nem állnak rendelkezésünkre adatok a tartós rilmenidin kezelés baroreflex érzékenységre gyakorolt hatásáról.

1. táblázat*A vizsgálat folyamatábrája*

Vizit	1.	2.	3.	4.	5.
Időpont	-2. hét	0. hét	2. hét	4. hét	6. hét
anamnézis	x				
fizikális vizsgálat	x	x	x	x	x
testsúly-testmagasság	x				
beleegyező nyilatkozat	x				
bevonás a vizsgálatba		x			
kezelés kezdete		x			
dózis emelése sz.e.			x		
compliance			x	x	
RR és pulzus	x	x	x	x	x
EKG	x				
Portapres monitor		x		x	

és gyűrűsujjára helyezett kis méretű ujjmandzsetta segítségével méri folyamatosan (szívütésről szívütésre) a vérnyomást. Az egy ujj folyamatos igénybevételéből származó diszkomfort-érzés elkerülése végett 30 percenként vált a két ujj között. A Portapres monitor része egy hidrosztatikus nyomáskorrekciós rendszer is, amelyik az ujjmandzsetta és a szív magassága közötti különbségből adódó nyomáskülönbséggel korrigálja a mért vérnyomásértéket, lehetővé téve ezáltal az ambuláns monitorozás során történő mozgást. A magassággal korrigált ujj vérnyomás és a hidrosztatikus nyomáskorrekciós értékeket a monitor egyaránt tárolja.

A VIZSGÁLAT FOLYAMATA

A vizsgálat nyílt, egy centrumban zajló fázis IV. típusú volt. Folyamatábráját az *1. táblázat* mutatja. A screening vizit során a betegek a betegtájékoztató elolvasása és az önkéntes nyilatkozat aláírása után részletes anamnéziszfelvételen és fizikális vizsgálaton és EKG-n, valamint rutin laboratóriumi vizsgálaton estek át, majd a beválasztási kritériumoknak megfelelő páciensek egy két hetes terápiamentes „kimosási” fázisba kerültek. Ezt követően történt az első 24 órás Portapres-monitorozás, melyet 4 hetes rilmenidin- (Tenaxum) kezelés követett. 2 hétig tartó napi 1 mg rilmenidin-terápia után vérnyomás-ellenőrzés következett, és amennyiben a beteg vérnyomása nem csökkent, 140/90

Hgmm alá, napi 2-szer 1 mg-ra törtéző dózisemelés történt. A 4 hét kezelést követően újabb Portapres-monitorozás történt.

ADATFELDOLGOZÁS, STATISZTIKA

A mért adatok feldolgozása a Beatscope, míg a szívfrekvencia-variabilitás és baroreflex-érzékenység számítása a PRVBRs programokkal történt, melyek a Portapreshez tartoznak.

A statisztikai analízis a feldolgozott adatok leíró statisztikáját követően Student-féle t-tesztel történt. Az eredmények átlag SD formában szerepelnek, $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

A vizsgálatot az ETT Klinikai Farmakológiai és Etikai Bizottsága jóváhagyta és az Országos Gyógyszerészeti Intézet engedélyezte, s végrehajtása ellen a helyi Etikai Bizottság sem emelt kifogást.

EREDMÉNYEK

A rilmenidin szignifikánsan csökkentette a rendelőben mért systolés és diastolés vérnyomást 153,8±18,6-ről 131,8±7,5 Hgmm-re és 90,6±15,5-ről 77,6 ± 4,1 Hgmm-re ($p < 0,05$). A rendelői pulzusszám is csökkent 87,8 ± 10,6/percről 74,0±8,0/percre ($p < 0,05$). A betegek rendelői vérnyomás és pulzusszám értékeit a *(2. táblázat)* mutatja. A Portapres-monitorozások

2. táblázat*A betegek rendelői vérnyomás és pulzusszám értékeinek alakulása rilmenidin kezelés hatására*

Időpont	0. hét	2. hét	4. hét
Syst (Hgmm)	153,8 ± 8,6	142,6 ± 9,4	131,8 ± 7,5
Diast (Hgmm)	90,6 ± 5,5	83,8 ± 4,2	77,6 ± 4,1
Pulzus (1/perc)	87,8 ± 10,6	80,6 ± 12	74,0 ± 8
Dózis (mg/nap)	0	1	1,7

3. táblázat*Vérnyomás- és pulzusszámmértékek Portapres-monitorozás során*

	Kezelés előtt	Kezelés után
RR syst		
24 óra	135,0 ± 23,1	129,6 ± 22,1
nappal	139,4 ± 21,3	31,8 ± 21,9*
éjjel	119,9 ± 16,6	119,9 ± 16,5
RR diast		
24 óra	76,1 ± 13,2	73,0 ± 13,5
nappal	77,8 ± 11,8	73,4 ± 13,2
éjjel	67,4 ± 9,5	68,4 ± 10,4
pulzusszám		
24 óra	59,0 ± 13,1	57,4 ± 12,0
nappal	61,2 ± 12,9	59,0 ± 12,2
éjjel	52,8 ± 9,2	52,2 ± 8,6

* $P < 0,05$

során a nappali systolés vérnyomását-
lag csökkenése szignifikáns volt
(139,4±21,3 Hgmm- ról 131,8±21,9
Hgmm-re $p<0,05$) (3. táblázat). A
szívfrekvencia-variabilitás paraméterei
közül az SDPP és SDAPP nőtt ril-
menidin-kezelés hatására (133,01- ról
149,7-re és 114,58-ról 131,82-re;
 $p<0,05$) (4. táblázat). A terápiamen-

4. táblázat

A szívfrekvencia variabilitás változása
rilmenidin kezelés hatására

	0. hét	4. hét	
SDPP	133,01	149,7	$p=0,03$
PRVti	30,1	32,74	
SDAPP	114,58	131,82	$p=0,04$
RMSSD	52,34	53,92	

Rövidítések:

SDPP: standard deviation of the PP interval;

PRVti: PRV triangular index;

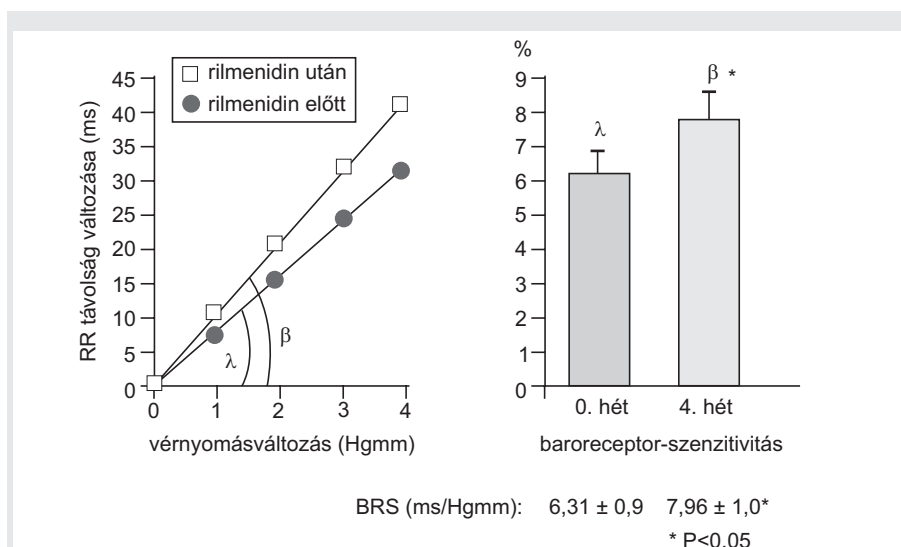
SDAPP: standard deviation of the average PP
interval;

RMSSD: square root of the mean squared
differences of successive PP intervals

tes baroreflex- szenzitivitás (a szekven-
ciánként számított regressziós egye-
nesek meredekségének átlaga)
rilmenidin-kezelés hatására szignifi-
kánsan nőtt 6,31 ms/Hgmm-ről 7,96
ms/Hgmm-re, $p<0,05$ (1. ábra).

MEGBESZÉLÉS

Hypertoniás állatmodellekben
(spontán hypertensiv patkányokban)
és essentialis hypertoniás betegeknél
egyaránt csökkent a baroreflex-szenzi-
tivitás és szívfrekvencia variabilitás.



1. ábra. A baroreflex-szenzitivitás változása rilmenidin-kezelés hatására

Autonom idegrendszerükre sympathi-
cus túlsúly jellemző. Az a vérnyomás-
csökkentő kezelés, amelyik a vegetatív
idegrendszer egyensúlyát helyreállítja,
különös fontosságú lehet. A centrális
hatású vérnyomáscsökkentők, közülük
az imidazolinreceptor-agonisták, pél-
dául a rilmenidin (26-29), ezek közé
tartoznak. Ezek a vagus tónus növelé-
se és a sympathicus tónus csökkentése
révén is mérséklék a cardialis sym-
pathicus aktivitást. Mindkét hatás kí-
vánatos hypertoniában, ahol a szív
sympathicus afferentációja fokozott, a
vagustónus pedig csökkent. Így a
rilmenidintől a baroreflex-érzékeny-
ség növekedését és a szívfrekvencia-
variabilitás fokozódását várjuk. Ilyen írá-
nyú eredmények részben már állnak
rendelkezésünkre. *Elgbozi és munkatársai*
rilmenidin akut hatását vizsgálva
álló helyzetű betegeknél a vérnyomás
és szívfrekvencia variabilitás csökkené-
sét találták (30). *Rónaszéki és munkatársai*

szívfrekvencia-variabilitási vizs-
gálatában a krónikus rilmenidin-ada-
golás a vegetatív tónus sympathicus
irányba tolódását csökkentette (31).

Vizsgálatunkban a központi ideg-
rendszeri sympathicus aktivitást csök-
kentő krónikus rilmenidin-kezelés ha-
tására enyhe és közepesúlyos hyper-
toniás betegek szívfrekvencia-variabi-
litása és baroreflex-szenzitivitása egy-
aránt nőtt. Ebből adódóan úgy tűnik,
hogy hypertoniában a sympathicus
idegrendszer fokozott aktivitása szere-
pet játszhat a BRS és HRV szabályo-
zásában. Ennek további megerősítésé-
hez kettős vak, placebokontrollált,
randomizált vizsgálatok szükségesek.
A rilmenidin a vérnyomáscsökkentő
hatáson túl hasznos eszköz lehet a
hypertoniában károsodott baroreflex-
érzékenység és a csökkent szívfrekven-
cia-variabilitás és ezzel a fokozott
cardiovascularis kockázat normalizálá-
sában.

IRODALOM

- Eckberg DL, Sleight P. Human Baroreflexes in Health and Disease. Oxford, England: Clarendon Press; 1992:3–57.
- Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. Circulation 1969; 39:48–54.
- Osculati G, Giannattasio C, Seravalle G, Valagussa F, Zanchetti A, Mancia G. Early alterations of the baroreceptors control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1990; 81:939–948.
- Eckberg D, Drabinski M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. N Engl J Med 1971; 285:877–883.

5. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92:3206-3211.
6. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351:478-484.
7. Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995; 73:517-522.
8. Frattola A, Parati G, Gamba P, Paleari F, Mauri G, Di Rienzo M, et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40:1470-1475.
9. Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL. Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2001; 11:369-376.
10. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69:1182-1189.
11. Parati G, Mutti E, Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G. Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23 (part 2):992-996.
12. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32:293-297.
13. Greenwood JP, Stocker JB, Mary D. Single-unit sympathetic discharge quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation* 1999; 100:1305-1310.
14. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Furlan R, Guzzetti S, Cerutti S. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. *Hypertension* 1991; 17:III-36-III-42.
15. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; 6:711-717.
16. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17, 354-381.
17. Parati G, Di Rienzo M, Groppelli A, Pedotti A, Mancia G. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension. In: Malik M, Camm AJ (editors): *Heart rate variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1995, pp. 467-478.
18. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969; 39:48-54.
19. Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflex in humans. In: Sheperd JT, Abboud FM (editors): *The cardiovascular system*. Baltimore: Williams and Wilkins Co.; 1983, pp. 756-793.
20. Pagani M, Somers VK, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12:600-610.
21. Lucini D, Pagani M, Mela GS, Malliani A. Sympathetic restraint of baroreflex control of heart period in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci* 1994; 86:547-556.
22. Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. *Pharmacol Ther.* 2002 Jan; 93(1):1-35.
23. Alföldi S, Finta E. Folyamatos (beat to beat) ambuláns vérnyomás-monitorozás hypertóniában: az első ambuláns ujjpletysmographiás vérnyomásmonitor, a Portapres. In: Farsang Cs. (szerk.): *A hypertonia kézikönyve* (II. kiadás) 205-210. (Medintel, Budapest, 2002.)
24. Penáz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. In: *Digest of the 10th Int. Conf. Med. Biol. Engineering*, Dresden, 1973:104.
25. Wesseling KH, De Wit B, Settles JJ, Klaver WH. On the indirect registration of finger blood pressure after Penaz. *Funktblol Med.* 1982; 1: 245-250.
26. Farsang Cs, Lengyel M, Borbás S, et al on behalf of the VERITAS investigators: Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS) *Curr Med Res Opin*, 2003; 19:205-217.
27. de Châtel R. Rilmenidin (Tenaxum) hatása chronicus veseelégtelenségben szenvedő, hypertóniás betegekben. Hazai multicentrikus vizsgálat eredményei. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5 (3): 150-156.
28. Jermendy A rilmenidin (Tenaxum) hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata enyhe és közép súlyos hypertóniával szövődött, 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2000; 8: 241-248.
29. Kékes E: A rilmenidin (Tenaxum) additív antihypertensív hatása kombinált kezelés során. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2002;7, 434-437.
30. Girard A, Fevrier B, Elghozi JL. Cardiovascular variability after rilmenidine challenge: assessment of acute dosing effects by means of spectral analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9:366-371.
31. Rónaszéki A. Monoterápiás rilmenidin (Tenaxum®) antihypertensív hatása a sympathicus tónusra gyakorolt befolyás tükrében mérsékelt hypertóniás betegekben. Hazai multicentrikus vizsgálat. *Hypertonia és Nephrologia* 2003; 7 (3-4): 184-188.

Oxidatív stressz markerek és hemoxigenáz-1-indukció vizsgálata tartósan hemodializált serdülőkben

Oxidative stress markers and heme oxygenase-1 induction in adolescent patients with long-term hemodialysis

Maróti Zoltán, Túri Sándor, Németh Ilona, Karg Eszter, Ugocsai Péter, Endreffy Emőke

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):101–107.

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus veseelégtelenség miatt hemodializált betegek mortalitásának leggyakoribb oka cardiovascularis betegség. A hemodialízis okozta ismétlődő oxidatív behatás növeli az atherosclerosis kialakulásának kockázatát, míg a hemoxigenáz-1 enzimrendszer indukciója védő hatású lehet. Az oxidatív stressz paraméterek egyetlen hemodialízis hatására bekövetkező változását 20 betegben követtük az elmúlt 8 év során (vizsgálatok száma $n=71$). A kontrollcsoportot azonos életkorú egészséges serdülők alkották ($n=20$). Vizsgálataink során a plazma lipidperoxidációs végtermékek, a szabad tiolok, a homociszteinszintek és ferroxidázaktivitás mellett a plazma hemoglobinszármazékok és a bilirubinkoncentrációit mértük, valamint a vörösvérsejt eredetű redukált és oxidált glutationok arányát. Emellett jelenleg dializált 17 betegünkben a hemodialízis előtt, közvetlen utána és 48 órával később meghatároztuk a hemoxigenáz-1 génexpressziót egy újonnan kidolgozott molekuláris biológiai módszerrel, kompetitív reverz transzkriptáz metodikával. Hemodializált uraemiás betegekben a dialízis előtt és után egyaránt az oxidatív stressz paraméterek jelentős változását találtuk a kontrollcsoportéhoz képest. Továbbiakban az egyetlen dialízis során bekövetkező biokémiai és a hemoxigenáz-1-indukcióban mérhető változásokat a dialíziskezelés időtartamával vetettük össze. A mért adatokat a beteg programba kerülésének időpontjára vonatkoztatva 2 csoportra osztottuk, és rövid időt (<2 év) és hosszú időt dialízisben töltött (>2 év) betegek adatait külön-külön elemeztük. Eredményeink szerint a régóta dializált betegekben egyetlen dialízis hatására már nem áll helyre a plazma szabadtiol-koncentráció és a ferroxidázaktivitás, a nagyon jelentősen emelkedett homociszteinkoncentráció is csak mérséklődik. Ezekben a betegekben a dialízis hatására sokkal jelentősebb a plazmahemoglobinszint-emelkedés, mint a rövid ideje hemodializált betegekben. A hemoxigenáz-1 mRNS dialízis előtti alapexpressziója a hosszú ideje dializált betegekben jelentősen alacsonyabb mint a rövid ideje dializált betegekben, és a dialízis hatására bekövetkező hemolízis átmeneti hemoxigenáz-1 mRNS expresszió emelkedést okoz. A dialízis időtartamával fokozódó hemolízis mellett a hemoxigenáz-1 mRNS alapexpresszió egyidejű downregulációja a HD során bekövetkező ismétlődő oxidatív stressz révén hozzájárulhat az atherosclerosis gyorsult progressziójához a krónikus uraemiás serdülők tartós hemodialízis kezelése során.

Kulcsszavak: hemodialízis, oxidatív stressz, hemoxigenáz-1, génexpresszió

ABSTRACT Cardiovascular disease is the major cause of mortality in patients receiving hemodialysis for chronic renal failure. Hemodialysis per se may contribute to the increased risk of atherosclerosis. A long-term longitudinal study was carried out to assess the effect of a single hemodialysis session on the parameters of oxidative stress status (examination number=71) in 20 patients several times during the last 8 years. A competitive reverse transcriptase PCR method was evaluated for estimating the expression of mRNA for heme oxygenase-1 induction from the whole blood before, after (immediately and 48 hours) hemodialysis in 17 patients. We measured the biochemical oxidative stress parameters including concentrations of plasma lipid peroxidation end-products, free thiols, homocysteine and ferroxidase activity, as well as the erythrocyte derived reduced and oxidized glutathione, plasma hemoglobin and bilirubin con-

Levelezési cím:

Dr. Maróti Zoltán
Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvosi Kar,
Gyermekgyógyászati Klinika
H6725 Szeged, Korányi fasor 14-15
email: zmaroti@pedia.szote.u-szeged.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Módszerek

Betegek

Biokémiai módszerek

RNS extrakció és cRT-PCR

vizsgálatok

Statisztikai analízis

Eredmények

Irodalom

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálatainkat az OTKA 022562, FKFP 0588/2000 és ETT 46406/2000 pályázatok által nyújtott anyagi segítség felhasználásával végeztük.

centrations. We found significant differences in the antioxidant protective capacity between control, short-term (<2yrs) and long-term (>2yrs) hemodialysed patients. Long-term hemodialysis leads to a decreased antioxidant protective capacity, an increased hemolysis and down-regulated heme oxygenase-1 base expression in uremic patients with a transient increase in heme oxygenase-1 mRNA expression. The chronic down-regulation of the heme oxygenase-1 base expression in patients with long hemodialysis duration results in a reoccurring short oxidative stress during each single hemodialysis, which may contribute to the accelerated progression of atherosclerosis.

Key words: hemodialysis, oxidative stress, heme oxygenase 1, gene expression

BEVEZETÉS

A tartós hemodialízist (HD) igénylő uraemiás betegek mortalitásának leggyakoribb oka cardiovascularis betegség, sőt az atherosclerosis jelei már serdülőkorban is kimutathatók (1-3). Az aktivált leukocyták fokozott reaktív oxigén metabolit (ROM) termelését az egyes HD-kezelések során kísérletes és klinikai vizsgálatok bizonyították. Azonban az antioxidáns védekező képesség csökkenése uraemiás betegekben már jóval a fenntartó HD megkezdése előtt kimutatható, melyben az ún. uraemiás toxinok jelenléte mellett a nem kielégítő tápanyag-ellátottság, esetleg gyulladás, illetve az általános állapot romlása egyaránt szerepet játszik (3, 4). A homociszteinkoncentráció jelentős emelkedése a vascularis betegségek ismert rizikófaktorai mellett további független kockázati tényezőként szerepel (5, 6).

A tartósan HD-t igénylő uraemiás betegekben az oxidatív stressz jelenlétét és változását egyetlen HD során előzetes vizsgálatokban már igazolták különböző biokémiai markerek követésével (7-10). A HD hatására az emelkedett lipidperoxidációs végtermék, a malondialdehid- (MDA) koncentráció csökkenését (7), míg a depletált plazmatiolok és alfa-tocopherol szintek emelkedését (8) mérték. Újabbban a plazma lipid-hidroperoxidok koncentrációjának emelkedését, vagyis az oxidatív stressz fokozódását figyelték meg egyetlen HD hatására, igen érzékeny módszer (d-ROM szintek) alkalmazásával (7).

Az uraemiás betegek beszűkült antioxidáns védekező képessége hozzájárul a HD indukálta vörösvérsejt-károsodás, az oxidatív hemolízis kiala-

kulásához (9-11). A plazma szabad hemoglobin (Hb) oxidált állapotban elősegíti az LDL oxidációját, és a felszabaduló hem érzékenyebbé teszi az endothel sejteket a granulocyták által termelt ROM károsító hatására (12, 13). Fiziológias körülmények között az endothelium a hem indukálta szenzibilizáció után, a krónikus hem expozícióra stresszproteinek egy csoportjának up-regulációjával válaszol, mely adaptáció kialakulásához vezet (14, 15). A hemoxigenáz enzimrendszer (HO) a hemdegradáció-sebesség meghatározó lépését katalizálja, és a reakció során vas, szén-monoxid és biliverdin keletkezik. A biliverdint ezt követően a biliverdin reduktáz az antioxidáns tulajdonságú bilirubinná (Bi) alakítja (16). A HO enzimrendszernek több funkcionális izoformája (HO-1, HO-2 és HO-3) ismert a humán genomban. A HO-1 a többi izoformától eltérően transzkripcionálisan indukálódik számos különböző behatásra, például hem, oxidánsok, gyulladásos citokinek, UV-sugárzás, nehéz fémek, arzenit (17, 18). A HO-1, a 32kD oxidatív stresszprotein citoprotektív szerepét az oxidatív stressz és a hem mediálta szöveti károsodások során számos vizsgálat bizonyította (16-20). A HO-1 expresszióját atherosclerosisos elváltozásokban is kimutatták (21). A HO-1 mRNS átmeneti emelkedése az oxidatív stressz legérzékenyebb markere (22).

Vizsgálataink célja annak megállapítása, vajon a HD-programba került betegekben az idő előrehaladtával megváltozik-e egyetlen HD hatása az oxidatív stressz paraméterekre. Vajon kialakul-e oxidatív stressz adaptáció a hosszú ideig tartó rendszeresen ismét-

lődő HD oxidatív behatása következtében, amely a HO-1 mRNS expressziójának fokozódásával jár.

MÓDSZEREK

BETEGEK

Húsz rendszeresen hemodializált uraemiás serdülőkorú betegen (11 fiú, 9 lány, átlagéletkor: $14,9 \pm 3,1$ év) prospektív vizsgálat keretében számos élettani és biokémiai paramétert követünk nyomon az elmúlt 8 év során 71 alkalommal a HD előtt és közvetlenül a HD után. Így a legtöbb beteg 3-4 alkalommal vett részt a vizsgálatban. A kapott biokémiai adatok csoportosítása a betegek dialízis programban eltöltött ideje alapján történt: rövid ideje (<2 év, $n=32$) és hosszú ideje (>2 év, $n=39$) dializált csoportok adatait vetettük össze. Ily módon ugyanazon betegek eredményei a vizsgálataink során mind a két csoportban szerepelnek, ez biztosítja a vizsgálat longitudinális jellegét. A HD-kezelés időtartama a 2 évnél rövidebb ideje dializáltak esetén 12 hónap (medián, kvartilisek: 5; 15), míg a 2 évnél hosszabb ideje dializáltak csoportjában 97 hónap (medián, kvartilisek: 53, 150). Kontrollcsoportként az azonos idő intervallumban nemben és korban hasonló egészséges serdülők ($n=20$) adatai szolgáltak.

Az uraemiás betegek nephrologiai diagnóza: krónikus pyelonephritis reflux nephropathiával 10, interstitialis nephritis 3, membranoproliferatív glomerulonephritis 4, focal segmental glomerulosclerosis 2, progresszív glomerulonephritis 1. A betegek 4 órás bikarbonát-HD-en vettek részt (hente három alkalommal). A véráramlási sebesség 200 ml/perc a dializátum áramlási sebessége 500 ml/perc volt. A HD alatt antikoagulánsként Na-heparint alkalmaztunk. Minden beteg esetén vérnyomáscsökkentő terápiára volt szükség (ACE-gátló vagy kalcium antagonistá gyógyszerrel).

A HO-1 mRNS expresszió és az oxidatív stressz biokémiai paraméterei közötti kapcsolat vizsgálatára a jelenleg HD-kezelt 17 betegen került sor. A HD kezelés időtartama 38 hónap (medián, kvartilisek 16, 102). A mért adatokat szintén rövid (<2 év, $n=7$,

medián: 19 hónap, kvartilisek: 9, 29) és hosszú (>2 év, n=10, medián: 97 hónap, kvartilisek: 53, 150) HD-csoportokba soroltuk a kezelés időtartama alapján.

A vérmintákat a longitudinális vizsgálat alatt a HD előtt és közvetlen után gyűjtöttük (1-1 ml heparinos, EDTA-s alvadásgátlással) míg a HO-1 mRNS vizsgálat során egy további 48 órás mintát is nyertünk.

BIOKÉMIAI MÓDSZEREK

A vér Hb koncentrációját OSM 3 Hemoximeter (Radiometer, Copenhagen) segítségével mértük. A plazma Hb és oxidizált metabolitjai, a metHb és hemikróm arányát spektrofotometrián különböző hullámhosszakon mérve határoztuk meg Winterbourn szerint (23). A plazmabilirubin-koncentrációt *Jacobsen* spektrofotometriás eljárásával követtük (24). A plazma lipidperoxidáció végtermékek mérése tiobarbitursavas komplex képzés után malondialdehidként (MDA) HPLC-s eljárással (25) történt. A plazma szabad tiol (SH) koncentrációkat DTNB színreakció alapján határoztuk meg 412 nm-en (26). A plazma összes ferroxidáz és coeruloplazmin eredetű ferroxidáz aktivitását conalbuminnal mértünk Johnson és mtsai módszerével (27). A redukált és oxidált glutathion (GSH, GSSG) koncentrációkat teljes vérből Tietze enzimatisz eljárásának módosításával határoztuk meg, és Hb-ra vonatkoztatva adjuk meg (28, 29).

A biokémiai módszerek pontosságát, reprodukálhatóságát folyamatosan követtük, és a variációs koefficienssekkel határoztuk meg, a 6-10 % közötti értékeket tekintettük elfogadhatónak.

RNS extrakció és cRT-PCR vizsgálatok

A HO-1 mRNS-t 1 ml vénás vérből a mRNA Isolation Kit for Blood/ Bone Marrow (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kit segítségével szeparáltuk. Kompetitív RT-PCR-t használtunk a HO-1 gén expresszió méréshez. A kompetitor RNS-t *in vitro* mutagenézissel és T3 RNS-polimerázzal történő transzkripcióval készítettük *Wala és mtsai* (30) eljárása

szerint. A kompetitor elkészítéséhez a primerek a következők voltak: HMOX1-T3: 5' AAT TAA CCC TCA CTA AAG GGA GAC GTT TCT GCT CAA CAT CCA GCT C 3' és HMOX1-mut: 5' CCT GGG AGC GGG TGT TGA GTG GGG GGC AGA ATC TTG CAC TTT G 3'. Az egyszálú cDNS-t a RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas AB, Vilnius, Lithuania) és specifikus HMOX1-R primerrel készítettük. A PCR-reakcióhoz használt primereket exon határookra terveztük és csak a cDNS szinten kötődnek be (*1A ábra*). A PCR amplifikációt a következő programmal végeztük: kezdeti denaturáció 94 °C-on 5 percig, 25 ciklus 94 °C denaturáció 20 s, annealing 61 °C 30 s és extenzió 72 °C 20 s, amelyet 10 perces végextenzió követett 72 °C-on. A használt primerek a következők voltak: HMOX1-F: 5' CGT TTC TGC TCA ACA TCC AGC TC 3' és HMOX1-R: 5' CCT GGG AGC GGG TGT TGA GTG 3'. A felszaporított cDNS-t 6%-os poliakrilamid gélen vizsgáltuk, etidium bromiddal festettük. A HO-1 sávot a kompetitorhoz viszonyítva denzitometrián határoztuk meg (Alpha Imager™, AlphaEase 5.5) (*1B ábra*). A HO-1 mRNS koncentrációkat a fehérvérsejt számra vonatkoztattuk, mivel a kontroll RNS kópiaszámát nem mértük, így a kapott számok relatív értékeket jelentenek (mindvégig ugyanazon

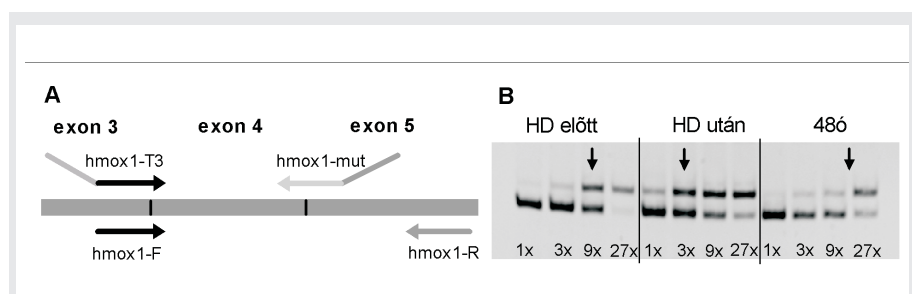
kontroll RNS azonos hígítási sorát használtuk). Mivel a kontroll RNS és a mRNS ugyanazon csövekben, ugyanazon reakciókban vettek részt az egész folyamat során ezért relatív arányuk változatlan a teljes folyamat során.

Statisztikai analízis

A betegek klinikai adatait és a biokémiai vizsgálatok eredményét a táblázatban átlag ± standard deviáció ($\bar{x} \pm SD$) megadásával jellemeztük. A vizsgálat időtartamát a medián érték mellett az 1. és 3. kvartilisekkel mutattuk be. Az ábrákon a vizsgálati eredményeket átlag ± standard hiba ($\bar{x} \pm SE$) formában tüntettük fel. A statisztikai analízisben felhasználtuk mind a parametrikus (varianciaanalízis, Tukey-teszt, Student *t* teszt) mind a nem parametrikus (Wilcoxon rank teszt) eljárásokat. Ha az összehasonlított csoportok közti variancia szignifikánsan különbözött ($p < 0,05$ az F-tesztben) akkor a Welch-tesztet (*D-próba*) alkalmaztuk a *t* próba helyett az átlag értékek összehasonlításához. A paraméterek közti korrelációs koefficiens lineáris regresszióval számoltuk. A szignifikancia szint minden tesztben = 0,05 érték.

EREDMÉNYEK

Az uraemiás betegek HD előtt és után meghatározott fiziológiai jellemzőit és a biokémiai mérések összesített ered-



1. ábra. A HMOX1 CDS 3-5 exon része (A), a HMOX1-T3 és HMOX1-mut primerekkel készített PCR termékről szintetizáltuk a kontroll RNS-ünket, amely csak egy 20bp-os delécióban különbözik a normál HMOX1 mRNS-hez képest. A kontroll és mRNS reverz transzkripciója után ugyanazon primerekkel (HMOX1-F és HMOX1-R) amplifikáltuk. Egy hosszú ideje dializált beteg HMOX1 mRNS expressziója a dialízis előtt, után és 48 órával (B). A kontroll RNS 4 lépéses (3x) hígítási sorát azonos mennyiségű mRNS-sel amplifikáltuk. A nyilak azon koncentrációkat mutatják ahol a kontroll és mRNS-ek koncentrációja megegyezik

1. táblázat

Fiziológiai jellemzők és néhány biokémiai paraméter hemodializált uraemiás betegekben és a kontrollcsoportban (átlag \pm SD)

Betegek száma Vizsgálatok száma	Kontroll n = 20	Uraemiás betegek n = 20 n = 71	
		Hemodialízis előtt	Hemodialízis után
Teljes vér			
hemoglobin (Hb) (mM)	8,2 ± 0,4	6,1 ± 0,5***	6,5 ± 0,7***
hematokrit (Hct)	0,41 ± 0,32	0,28 ± 0,35***	0,29 ± 0,45***
redukált glutation (GSH) (μM/g Hb)	7,36 ± 0,9	7,50 ± 0,9	7,75 ± 0,9##
oxidált glutation (GSSG) (nM/g Hb)	11,5 ± 2,5	16,8 ± 7,5*	14,8 ± 5,2
glutation redox arány (GSSG/GSH)	0,15 ± 0,06	0,22 ± 0,07***	0,19 ± 0,06***
Plazma			
malondialdehid (nM/l)	0,52 ± 0,26	1,04 ± 0,31**	0,94 ± 0,32**
szabad tiol (U/l)	388 ± 48	159 ± 27***	194 ± 25***
hemoglobinmetabolitok (μM/l) (oxi-Hb + met-Hb + hemikróm)	15,4 ± 3,2	18,9 ± 5,2	33,5 ± 6,2***##
bilirubin (μM/l)	12,4 ± 4,2	16,6 ± 6,2	27,3 ± 9,4***
cöruoplazmin-ferroxidáz-aktivitás (IU/l)	0,59 ± 0,06	1,16 ± 0,07***	1,21 ± 0,16***
homocisztein (μM/l)	12,4 ± 5,2	32,2 ± 4,2***	23,6 ± 3,9***

Statistikai szignifikancia:

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 a kontrollcsoporthoz képest;

p<0,01; ### p<0,001 a HD előtti értékhez képest;

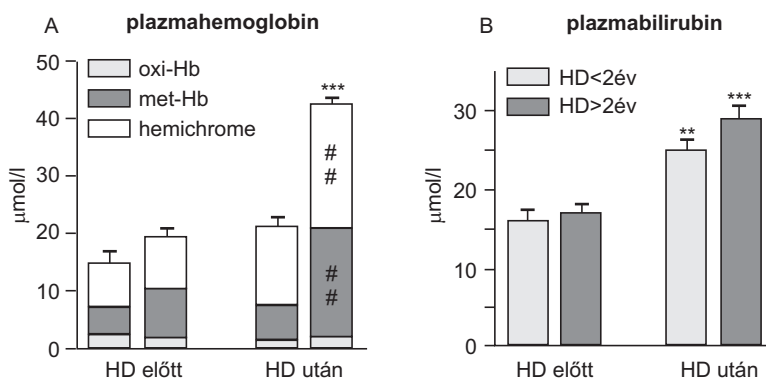
& Welch teszt

ményét a kontrollcsoport adataival együtt az 1. táblázat tartalmazza. Az uraemiás betegek jelentős anaemiája mellett a GSSG/GSH redox arány, a plazma-MDA-szintek, a cöruoplazmin eredetű ferroxidázaktivitás nagyon kifejezett emelkedése, a plazma szabadtiol-szintek egyidejű nagyfokú csökkenése az oxidatív stressz jelenlétét közvetlenül bizonyították a HD előtt és a HD után egyaránt. A plazmahemoglobin- és -bilirubinszintek azonban jelentősen csak a HD után emelkednek, változásuk között szoros korreláció van ($r=0,858$, $n=71$, $p<0,001$). A plazmahomociszteinszintek uraemiás állapotban kifejezett emelkedését a HD kezelés mérsékelte (1. táblázat).

Amikor a fenti adatokat a HD időtartama szerint elemeztük, nem volt jelentős eltérés a HD előtt/után mért MDA koncentrációk értékében aszerint hogy rövid vagy hosszú kezelési periódus előzte meg ($1,00\pm0,26/0,89\pm0,31$; illetve $1,07\pm0,22/0,97\pm0,25$ nM/l; átlag \pm SD). Hasonlóképpen nem volt egyértelmű a GSSG/GSH redox arány változása a kezelés időtartama szerint csoportosított adatokból.

A plazma-Hb-metabolitok (oxiHb, metHb és hemikróm) HD-kezelést követő emelkedésében azonban jelentős eltérés volt a dialízis időtartama szerint (2. ábra). A hosszú ideje dializált csoportban jelentősen magasabb plazma-Hb-értéket mértünk a HD után, mely a hemolízis fokozódását jelzi ezen betegcsoportban (2A ábra). A plazma-Bi-szint HD-t követő jelentős emelkedését a megelőző dialízisek száma lényegesen nem befolyásolta (2B ábra).

Az uraemiás betegek jelentősen csökkent szabadtiol-szintjei a HD során emelkedtek (1. táblázat), azonban ez az emelkedés csak a rövid ideje dializált betegek csoportjában volt jelentős (3A ábra). A vörösvérsejt eredetű GSH-koncentráció hasonlóképpen csak a rövid ideje dializált betegekben emelkedett szignifikáns mértékben a HD során ($7,31\pm0,21/7,68\pm0,22$ μ M/g Hb; $p<0,01$), hosszú ideje dializált betegeknél a HD hatása nem jelentős ($7,69\pm0,18/7,88\pm0,21$ μ M/g Hb; HD előtt/után, átlag SD).



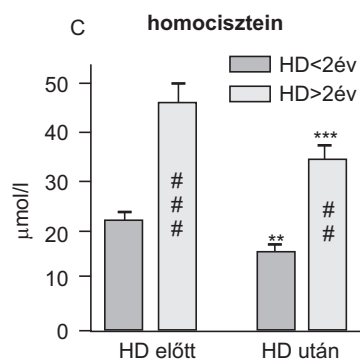
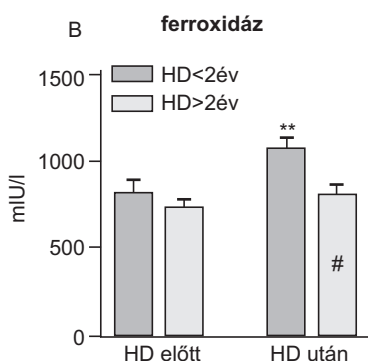
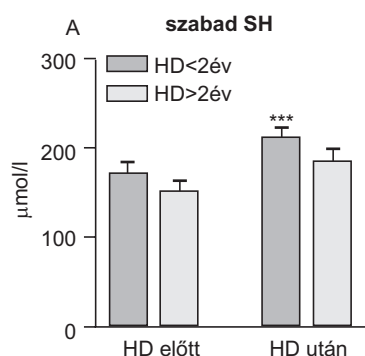
2. ábra. Uraemiás betegek hemodialízis kezelése előtt és után mért plazma hemoglobin- (A) és -bilirubinkoncentrációk (B) rövid ideje ($n=32$) és hosszú ideje ($n=39$) dializált betegcsoportokban (átlag \pm SE)

Statistikai szignifikancia:

** p<0,01;

*** p<0,001 a HD előtt és utáni csoportok között;

p<0,01 a rövid és hosszú ideje dializált betegcsoportok között



3. ábra. Uraemiás betegek hemodialízis-kezelése előtt és után a plazmában mért szabadtiol-koncentrációk (A), a cöruoplazmin-ferroxidáz aktivitása (B) és a homociszteinszintek (C) rövid ideje (n=32) és hosszú ideje (n=39) dializált betegcsoportokban (átlag±SE)

Statistikai szignifikancia:

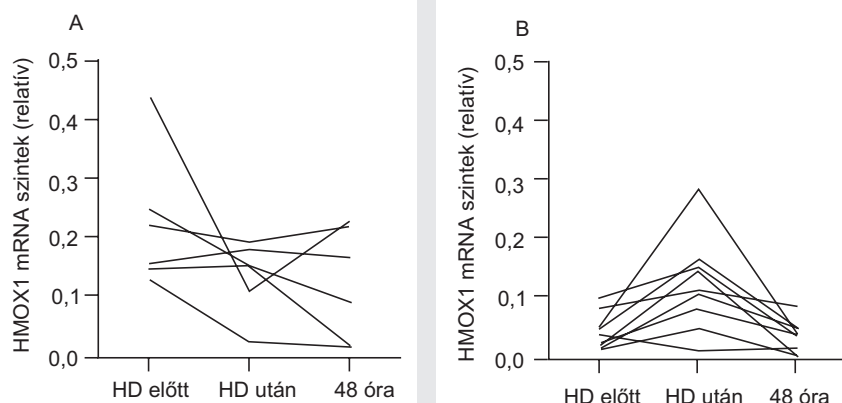
** p<0,01;

*** p<0,001 a HD előtt

és utáni csoportok között;

p<0,05;

p<0,01 a rövid és hosszú ideje dializált betegcsoportok között



4. ábra. HO-1 mRNS expresszió a hemodialízis előtt, után és 48 óra elteltével rövid ideje dializált betegekben (n=7) (A) és hosszú ideje dializált betegekben (n=10) (B)

A HD hatását a plazma cöruoplazmin eredetű ferroxidáz aktivitásra jelentősen befolyásolta a dialízis időtartama (3B ábra). Míg a rövid ideje dializált beteg csoportban szignifikáns emelkedést mértünk, addig a hosszú ideje dializáltakban HD hatására nem volt változás. A homocisztein plazmakoncentrációk alapértékét nagymértékben befolyásolta a HD kezdetétől eltelt idő, a hosszú ideje HD-kezelt betegcsoportban extrém magas értéket mértünk a dialízis előtt, melyet a HD-kezelés mindkét betegcsoportban csökkentett (3C ábra). Azonban a homocisztein HD utáni átlagértéke a hosszú ideje HD-betegekben meghaladja azt a 30 μmol/l értéket, amely felett már a vascularis betegségek önálló rizikófaktora (5).

A HO-1 mRNS szinteket a HD kezelés kezdetétől eltelt idő figyelembe vételével a 4. ábrán mutatjuk be. A rövid ideje dializált betegek csoportjában a HD előtt jelentősen magasabb HO-1 mRNS expressziós értékeket mértünk, mint a régóta dializált betegekben a HD-t megelőzően (p<0,01) (4A ábra). Ezen magasabb értékek csökkentek vagy változatlanok maradtak a HD után közvetlenül és 48 óra után nyert mintákban. Ezzel ellentétes változást figyeltünk meg a hosszú ideje dializált betegek csoportjában, az alacsony HO-1 alap expresszió 1-5-szörösére emelkedett közvetlen a HD után, és visszaesett az eredeti értékre 48 óra elteltével (4B ábra).

A HD hatására bekövetkezett HO-1 mRNS szintek változása szoros korrelációt mutatott a plazma Hb (r=0,72, p<0,001, n=17) és a plazma bilirubin értékek változásával (r=0,71, p<0,002). Egyéb szignifikáns korrelációt a HO-1 mRNS szintek és a többi mért oxidatív stressz marker között nem találtunk.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálataink szerint a dialízis megkezdésétől eltelt idő jelentősen befolyásolja a HD-kezelés hatására bekövetkező változásokat a szokásos oxidatív stressz paraméterekben. Uraemiás betegek plazmamintáiban a HD előtt mérhető alacsony szabadtiol-szint és a vörösvérsejtek jelentősen csökkent GSH-koncentrációja csak a rövid ideje dializált betegcsoportban emelkedik jelentősen a HD során. Az antioxidáns hatású tiolok regenerációjának lehetősége elvész a hosszú ideig tartó dialízis kezelése során. Másfelől a hosszú ideje dializált betegcsoportban egy másik antioxidáns rendszer, a cöruoplazmin eredetű ferroxidáz sem aktiválódik megfelelő mértékben HD hatására. Ez utóbbi változást hemodializált uraemiás betegek esetén már más szerzők is bizonyították (31). A hosszú ideje rendszeresen bekövetkező HD és/vagy a betegek általános klinikai állapotának progressziója az uraemia következtében már károsodott antioxi-

dáns védő kapacitás további romlását eredményezi.

A legfigyelemreméltóbb különbség a HD utáni plazma-Hb-koncentrációk és a Hb oxidált metabolitjai arányában mutatkozott az előzetes HD-kezelések számban eltérő betegcsoportok között. Jelentős hemolízis csak a hosszú ideje dializált betegekben volt megfigyelhető a HD hatására. A vörösvérsejtmembrán károsodása következtében a plazma-Hb és az oxidált Hb-metabolitok, a metHb és hemikróm, jelentősen emelkedtek a plazmában. Szemben az intakt Hb-molekulával, az oxidált metabolitokból a hem könnyen felszabadul (14). Ezzel magyarázható HO-1 expresszió jelentős emelkedése a hosszú ideje dializált betegekben. A rövid ideje dializált beteg csoportban a plazma-Hb-értékek, különösen az oxidált formák (metHb, hemikróm) nem emelkedtek jelentősen a HD hatására. Ezáltal nem keletkezett szabad hem amely a HO-1 mRNS-t indukálta volna; azonban a HO-1 mRNS alapexpressziók magasabbak voltak mint a hosszú ideje dializált betegek mRNS alapértékei.

A kvantitatív mRNS meghatározáshoz cRT-PCR metodikát választot-

tunk, amely lehetővé tette a kis vérminta mennyiségekből való pontos meghatározást. További előnyt jelentett, hogy a mRNS meghatározás és a biokémiai paraméterek mérése azonos mintából történhetett. A HO-1 mRNS-expresszió emelkedését jelentős fizikai terhelés után emberen a monocyták, a leukocyták és kevésbé kifejezett mértékben lymphocytákban már mérték (32). Különbséget találtak a HO-1 mRNS alapértékében, és terhelés utáni változásában az atléták és edzésben nem lévő egyének között (32). Jelen vizsgálatunk mRNS-expresszióra vonatkozó eredményei a rövid és hosszú ideje dializált betegekben nyert eltéréseket illetően hasonlóak a fenti szerzők eredményeihez. A HO-1-alapexpresszió magasabb volt az edzésben nem lévő egyénekben, mint az atlétákban a terhelést megelőzően (32). Saját uraemiás betegeink esetében a HO-1 alapexpresszió down-regulációjához hozzájárulhatott a nagyon jelentősen megemelkedett homocisztein koncentráció a hosszú ideje HD kezelt betegekben, a homocisztein ugyanis gátolja az endothelialis hemoxigenáz-1 indukció bekövetkezését irodalmi adatok szerint (33).

Vizsgálataink új eredménye hogy a hosszú ideje HD-kezelt uraemiás betegekben a HD előtti HO-1 mRNS-alapexpresszió alacsonyabb mint a HD-programba újonnan bekerült betegek esetén, és a rendszeresen végzett HD-kezelések hatására bekövetkező vörösvérsejt-károsodás, hemolízis csak átmeneti HO-1 mRNS-indukciót eredményez. Az átmenetileg emelkedő HO-1 mRNS expresszió előzetes vizsgálatok bizonyítéka szerint az oxidatív stressz érzékeny markere (22). A kísérletes vizsgálatok pedig arra utalnak, hogy a HO-1 folyamatos up-regulációja véd az atherosclerosis ellen (34). Ezen eredmények azt valószínűsítik, hogy a HO-1 alapexpresszió krónikus downregulációja, a HD során bekövetkező ismétlődő oxidatív stressz révén hozzájárulhat az atherosclerosis gyorsult progressziójához krónikus HD-kezelt betegekben. Emellett az uraemicus állapotból adódó metabolikus zavarok extrém magas homocisztein koncentrációkat eredményeznek, amely a vaszkuláris betegségek független kockázati tényezője, és egyben a progresszív atherosclerosis jele a hosszú ideje dializált uraemiás betegekben (5, 35).

IRODALOM

1. Ma KW, Greene EL, Raji L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505-513.
2. London GM, Drüeke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678
3. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: A hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1-14
4. Clermont G, Lecour S, Lahet J, Siohan , Vergely C, Chevet D et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and haemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 618-623.
5. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European concerted action project. *J Am Med Assoc* 1997 ; 277: 1775-1781.
6. Kanani P, Sinkey C, Browning R et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction reduced by experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Circulation* 1999; 100:1161-1168.
7. Gerardi GM, Usberti M, Martini G et al. Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 104-110.
8. Ward R, Ouseph R, Mcleish KR. Effects of high-flux dialysis on oxidant stress *Kidney Internat* 2003; 63: 353-357.
9. Túri S, Németh I, Vargha I, Matkovich B, Dobos É. Erythrocyte defense mechanisms against free oxygen radicals in haemodialysed uraemic children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:179-183.
10. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 1996; 21:845-853
11. Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH et al. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure *Clin Chem* 1995; 41:1135-1138
12. Balla G, Jacob HS, Eaton JW, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemin: a possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1700-1711.

13. Balla G., Vercellotti GM, Muller-Eberhard U, Eaton J, Jacob HS. Exposure of endothelial cells to free heme potentiates damage mediated by granulocytes and toxic oxygen species. *Lab Invest* 1991; 64:648-655.
14. Balla J, Jacob HS, Balla G, Nath K, Eaton JW, Vercellotti GM. Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: induction of sensitization and desensitization to oxidant damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:9285-9289.
15. Balla J, Balla Gy, Jeney V et al. Ferriporphyrins and endothelium: a 2-edge sword-promotion of oxidation and induction of cytoprotectants *Blood* 2002; 95: 3442-3450.
16. Maines MD, Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications *FASEB J* 1988; 2:2557-2568.
17. Keyse SM, Tyrrell RM. Heme oxygenase is the major 32-kDa stress protein induced in human skin fibroblasts by UVA radiation, hydrogen peroxide, and sodium arsenite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:99-103.
18. Kutty RK, Naginemi GN, Kutty G, Hooks J J, Chader G J, Wiggert B. Increased expression of heme oxygenase-1 in human retinal pigment epithelial cells by transforming growth factor-beta. *J Cell Physiol* 1994; 159:371-378.
19. Stocker R. Induction of haem oxygenase as a defence against oxidative stress. *Free Radic Res Commun* 1990; 9:101-112.
20. Nath KA, Haggard JJ, Croatt AJ, Grande JP, Poss KD, Alam J. The indispensability of heme oxygenase-1 in protecting against acute heme protein-induced toxicity in vivo. *Am J Pathol* 2000; 156:1527-1535.
21. Wang LJ, Lee TS, Lee FY et al. Expression of heme oxygenase-1 in atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1998; 152:711-720.
22. Tyrell R, Basu-Modak S. Transient enhancement of heme oxygenase 1 mRNA accumulation: A marker of oxidative stress to eukaryotic cells. *Methods Enzymol* 1994; 234:224-235.
23. Winterbourn CC. Oxidative reactions of hemoglobin. *Methods Enzymol* 1990; 186:265-273.
24. Jacobsen J, Wennberg RP. Determination of unbound bilirubin in the serum of newborn. *Clin Chem* 1974; 20:783-788.
25. Wong SHY, Knight JA, Hofer SM et al. Lipoperoxides in plasma measured by liquid-chromatographic separation of malondialdehyde-thiobarbituric acid adduct. *Clin Chem* 1987; 33:214-220.
26. Koster JP, Biemond P, Swaak AJ. Intracellular and extracellular sulphhydryl levels in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1986; 45: 44-46
27. Johnson DA, Osaki S, Frieden E. Micromethod for the determination of ferroxidase (Ceruloplasmin) in human serums. *Clin Chem* 1967; 13: 142-150.
28. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: Application to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem* 1969; 27:502-522.
29. Németh I; Boda D. Blood glutathione redox ratio as a parameter of oxidative stress in premature infants with IRDS. *Free Radic Biol Med* 1994; 16:347-353.
30. Waha A, Watzka M, Koch A et al. A rapid and sensitive protocol for competitive reverse transcriptase (cRT) PCR analysis of cellular genes. *Brain Pathol* 1998; 8:13-18.
31. Roxborough HE, Mercer C, McMaster D et al. The ferroxidase activity of ceruloplasmin is reduced in haemodialysis patients. *Nephron* 2000; 84:211-217.
32. Niess AM, Passek F, Lorenz I et al. Expression of the antioxidant stress protein heme oxygenase-1 (HO-1) in human leukocytes. *Free Radic Biol Med* 1999; 26:184-192.
33. Sawle P, Foresti R, Green CJ et al. Homocysteine attenuates endothelial haem oxygenase-1 induction by nitric oxide (NO) and hypoxia. *FEBS Lett* 2001; 508:403-406.
34. Ishikawa K, Sugawara D, Wang XP et al. Heme oxygenase-1 inhibits atherosclerotic lesion formation in LDL receptor knockout mice. *Circ Res* 2001; 88:506-512.
35. Yeun JY. C reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hyertens* 2000; 9:621-630.

A veseelégtelenségben kialakuló cardiovascularis autonóm diszfunkció gyermekkori előfordulása és patomechanizmusa

Cardiovascular autonomic dysfunction in children with chronic renal failure

Tory Kálmán

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):108–111.



Életrajz

Tory Kálmán 1975-ben született Budapesten. 1993-ban érettségizett a Budapesti Piarista Gimnáziumban kitűnő eredménnyel.

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán 1999-ben végzett summa cum laude minősítéssel. 1999 és 2001 között az I. sz. Gyermekklinika PhD. hallgatója volt Prof. Dr. Reusz György vezetése alatt. Munkájában az uraemiás cardiovascularis autonóm diszfunkció gyermekkori előfordulását és patomechanizmusát vizsgálta, melynek során rámutatott a szimpatikotónia kóroki szerepére. Értekezését 2004-ben védte meg, summa cum laude minősítéssel. 2002-ben a Magyar Nephrológiai Társaság „Az év legkiemelkedőbb nephrológiai közleménye” díját, 2003-ban a Sanofi-Synthelabo Szakmai díjat nyerte el.

Angolul és franciául beszél. Nős, két gyermek édesapja.

Levelezési cím:

Dr. Tory Kálmán
torykalman@hotmail.com

TÉMAVEZETŐ:

Prof. Dr. Reusz György
egyetemi tanár

PROGRAMVEZETŐ:

Prof. Dr. Tulassay Tivadar
egyetemi tanár

*Semmelweis Egyetem
Doktori Iskola, 2003.*

BEVEZETÉS

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek cardiovascularis éves mortalitása három nagyságrenddel haladja meg az átlagpopuláció cardiovascularis mortalitását. A dializált gyermekek cardialis eredetű halálzásának két leggyakoribb oka a szív-megállás és az arhythmia.

A magas cardiovascularis mortalitás több kórélettani folyamat eredménye. A magas vérnyomás, az anaemia, a hyperlipidaemia, hyperhomocystein-

aemia, hyperphosphataemia mellett bizonyított az autonóm diszfunkció kórélettani szerepe. Míg a korábbiak patomechanizmusa és kezelése jelentős részben ismert, az autonóm diszfunkció patomechanizmusa és kezelése ismeretlen. Gyermekkori előfordulásáról nincs irodalmi adat.

Az uraemiás autonóm diszfunkció diagnózisa a cardiovascularis reflexek és a szívfrekvencia-variabilitás (HRV) mérésén alapszik.

Több ellentmondás rejlik az uraemiás autonóm diszfunkció vizsgálatában és mortalitással való kapcsolatában. A sympathicus idegrendszeri aktivitás a reflexesztek és a HRV alapján csökkent. Állatkísérletek és humán vizsgálatok alapján azonban ez az aritmia-hajlam csökkenésével kellene társuljon.

Korábban a magas frekvenciájú szívfrekvencia-variabilitást a vagus, az alacsony frekvenciájút a sympathicus aktivitás jelzőjének tartották. Újabb vizs-

gálatok alapján azonban mindkettő egyenes arányban áll a parasympathicus és fordított arányban a sympathicus aktivitással.

Vizsgálataim célja az uraemiás autonóm diszfunkció gyermekkori előfordulásának és patomechanizmusának megismerése, ezen ellentmondások feloldása volt.

CÉLKITÚZÉSEK

1. Az uraemiás autonóm diszfunkció gyermekkori előfordulásának vizsgálata egyszerű reflextesztekkel és a szívfrekvencia-variabilitás változásának elemzésével predializált, dializált és transzplantált gyermekekben.
2. Az uraemiás autonóm diszfunkcióhoz vezető kórfolyamat elemzése
 - I. a reflextesztek alatt létrejövő hemodinamikai változások mérésével.
 - II. a szívfrekvencia és a szívfrekvencia-variabilitás kapcsolatának összehasonlításával egészséges, hypertoniás és veseelégtelen gyermekekben.
 - III. a sympathicus idegrendszer szerepének tisztázásával, béta-adrenerg blokáddal szívfrekvencia-variabilitásra gyakorolt hatásának meghatározása révén.

MÓDSZEREK

A cardiovascularis autonóm idegrendszeri aktivitást reflextesztekkel és szívfrekvencia-variabilitás mérésével értékeltem.

REFLEXTESZTEK

Valsalva és 30/15 hányadost, hyperventilatio által provokált légzési arythmiát, nyugalmi szívfrekvenciát, állva/fekve szívfrekvencia-hányadost, kézzorítás és orthostasis során bekövetkező vérnyomás-változást vizsgáltam 10 dializált és 10 transzplantáción átesett gyermekben és fiatal felnőttben. Impedancia-kardiográfiával megmértem a betegek pulzustérfogatót fekvő helyzetben és orthostasis alatt.

SZÍVFREKVENCIA-VARIABILITÁS

Tizenöt hemodializált, 16 vese-transzplantált, 10 enyhe veseelégtelenségben (GFR: 15–75 ml/min \times 1,73 m²) szenvedő, 19 hypertoniás, de nem uraemiás és 25 egészséges gyermeket és fiatal felnőttet vizsgáltam. Szívfrekvencia-variabilitást billenő asztalon, vízszintes és 65°-os anti-Trendelenburg-helyzetben mértem.

A SYMPATHICUS AKTIVITÁS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Randomizált, placebokontrollált, kettős-vak, keresztkontroll-vizsgálatban, 13 végstádiumú veseelégtelen beteg bevonásával mértem meg az intravénás propranolol szívfrekvencia-variabilitásra gyakorolt hatását. A vizsgálatok dialízis kezelés előtt történtek, 30 perc nyugodt fekvést követően, szívultrahang-vizsgálattal kiegészítve. Vért vettem a plazma katekolaminok koncentrációjának meghatározása céljából (Heim Pál Kórház, HPLC).

SZÍVFREKVENCIA-VARIABILITÁS

A magas (HFV: 0,4–0,15 Hz) és az alacsony frekvenciájú (LFV: 0,15–0,04 Hz) szívfrekvencia-variabilitást vizsgáltam. A méréseket Cardiotens-01 (Meditech Kft., Budapest) készülékkel végeztem. Az adatokat a Medibase 1.35 szoftver (Meditech Kft.) segítségével elemeztem.

IMPEDANCIA-KARDIOGRÁFIA

Pulzustérfogatót impedancia-kardiográf (ICG-M401, ASK Kft, Budapest) segítségével mértem. A készülék perctérfogatót és perifériás ellenállást számolt.

ETIKA

A vizsgálatokhoz a kiskorú betegek szülei és a nagykorú betegek írásos beleegyezést adtak. A vizsgálatokat a Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta (TUKEB 25/2000. és 72/2001.).

STATISZTIKA

Az adatok eloszlását Shapiro-Wilk's W-teszt segítségével vizsgáltam. A

normális eloszlású (és homogén varianciájú) adatokat ANOVA, ANCOVA, Newman-Keuls utóteszt, Student egymintás és kétmintás t-próba és Pearson-korreláció segítségével vizsgáltam. A nem normális eloszlású (vagy heterogén varianciájú) adatokat Kruskal-Wallis ANOVA, Mann-Whitney-, Wilcoxon-tesztek és Spearman-korreláció alapján értékeltem. A Mann-Whitney-teszt eredményét a Holm-módszer szerint korrigáltam. A számításokat Statistica 5.0 szoftver segítségével végeztem.

EREDMÉNYEK

1. REFLEXTESZTEK

A reflextesztek alapján a 10 dializált betegből három betegnek enyhe, két betegnek kifejezett autonóm neuropathiája volt. A 10 transzplantált betegből egy beteg eredménye utalt enyhe autonóm neuropátiára. Szignifikáns különbség volt a dializált és a transzplantált csoport között négy teszt eredményében (hyperventilatio, Valsalva-hányados, nyugalmi szívfrekvencia és állva/fekve szívfrekvencia).

A dializált betegek pulzustérfogató fekvő helyzetben alacsonyabb volt, mint a transzplantáltaké, az orthostasis alatt azonban nem csökkent tovább, így a dializált betegek a szívfrekvencia kisfokú emelésével is fenn tudták tartani vérnyomásukat. A dializált betegek alacsony nyugalmi pulzustérfogató magyarázhatja a kóros Valsalva- és állva/fekve szívfrekvencia-hányadost, a kóros hyperventilatio és a nyugalmi szívfrekvencia pedig egyaránt lehetnek autonóm neuropátia és magas sympathicus tónus következményei. A tesztek specificitása az uraemiás autonóm neuropátia diagnózisában ezért megkérdőjelezhető.

2. SZÍVFREKVENCIA-VARIABILITÁS

Dializált betegek szívfrekvencia-variabilitása (HRV) alacsonyabb volt, mint a kontroll csoporté. A transzplantált és az enyhe veseelégtelen betegek szívfrekvencia-variabilitása hasonló volt, nem különbözött szignifikáns mértékben a kontrollcsoportétól egyik csoportban sem. Hypertoniás, de nem

uraemiás betegekben és orthostasis hatására egészséges fiatalokban hasonló mértékben csökkent a HRV, mint a dializált betegekben fekvő helyzetben. Ez azt mutatta, hogy a sympathicotonia képes önmagában hasonló nagyságrendű HRV-csökkenést létrehozni, mint az uraemia.

Erős, negatív lineáris korreláció volt a szívfrekvencia és a magas frekvenciájú szívfrekvencia-variabilitás (HFV) között minden csoportban. A HFV szívfrekvenciára történő korrekciója révén normális HFV volt számolható a hypertoniás, az enyhe uraemiás, a transzplantált és a normális diuresissel bíró dializált betegekben. Ez felvetette annak lehetőségét, hogy a HRV veseelégtelenségben kialakuló csökkenésében szerepet játszik a sympathicotonia. Anuriás dializált betegek HFV értéke azonban a korrekciót követően is alacsony maradt.

3. A SYMPATHICUS AKTIVITÁS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Propranolol hatására a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek szívfrekvencia-variabilitása nőtt. A növekedés mértéke negatív korrelációt mutatott a plazmadopamin-koncentrációval és pozitív korrelációt a vizeletmennyiséggel. A HRV-növekedés mértéke – a korábban béta-blokkolóval nem kezelt betegek körében – arányos volt a szívfrekvencia-csökkenéssel. A plazmadopamin-koncentráció egy beteg kivételével minden betegben magas volt. Hat betegnek (46%) volt magas a plazmanorepinefrin- (4) és/vagy az -epinefrinkoncentrációja (4). A vizsgálat bizonyította, hogy a HRV szívfrekvencia-növekedéssel arányos csökkenése sympathicotonia eredménye veseelégtelenségben. Rámutatott arra, hogy a HRV egyedüli meghatározásával az uraemiás autonóm neuropathiát diagnosztizálni nem lehet.

A vizsgálat azonban nem zárta ki a neuropathia társuló kóroki szerepének lehetőségét, hiszen a betegek HRV értéke nem normalizálódott a propranolol adását követően sem.

AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Elsőként vizsgáltam veseelégtelenségben szenvedő gyermekek cardiovascularis vegetatív idegrendszeri működését. A reflexesztek és a szívfrekvencia-variabilitás alapján megállapítottam, hogy az uraemiás autonóm idegrendszeri diszfunkció már gyermekkorban megfigyelhető. A vegetatív idegrendszeri funkció transzplantált gyermekekben és fiatal felnőttekben – hasonlóan a felnőttekben megfigyelt irodalmi adatokhoz – jelentős javulást mutat, a diszfunkció tehát reverzibilis.
2. A dializált betegek hemodinamikájának ismeretében megállapítottam, hogy a kóros cardiovascularis reflexek nem egyértelműen neuropathia eredményei uraemiában.
3. A szívfrekvencia és a szívfrekvencia-variabilitás kapcsolatának egészséges, hypertoniás és veseelégtelen gyermekekben való összehasonlításával megállapítottam, hogy veseelégtelenségben a szívfrekvencia-variabilitás csökkenése jelentős részben a szívfrekvencia emelkedésének a következménye. Ennek hátterében felvettem a sympathicotonia lehetőségét.
4. A béta-adrenerg blokádnak hatására bekövetkező HRV-növekedéssel bizonyítottam, hogy a szívfrekvencia-növekedéssel arányos HRV-csökkenés sympathicotoniát és nem neuropathiát tükröz uraemiában.
5. A sympathicotonia szerepének igazolása alapján megállapítottam, hogy a szívfrekvencia-variabilitás az uraemiás autonóm neuropathia diagnosztikájára önmagában nem alkalmas. Felvettem a szívfrekvenciára korrigált szívfrekvencia-variabilitás, mint új paraméter diagnosztikus szerepét.
6. Anuriás betegek szívfrekvencia-variabilitása a szívfrekvenciára történő korrekciót követően is alacsony maradt, ezért a neuropathia uraemiás autonóm diszfunkcióban betöltött kóroki szerepét, eredményeim alapján, kizárni nem lehet.

ELMÉLETI – GYAKORLATI HASZON

Elsőként mutattam ki sympatholyticum szívfrekvencia-variabilitást növelő hatását veseelégtelenségben. Eredményeim hozzájárulnak az uraemiás autonóm diszfunkció patomechanizmusának jobb megértéséhez, és alapot nyújtanak racionális terápia bevezetéséhez, illetve további prospektív gyógyszerhatás-vizsgálatok elvégzéséhez.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a betegek türelmét és megértését, hogy elviselték az újabb és újabb vizsgálatokat. Köszönöm a bizalmukat, hogy alávetették magukat egy kettős vak gyógyszerhatás-vizsgálatnak.

Köszönöm Tulassay Tivadar tanár úrnak, hogy meggyőzött a kutatómunka értelméről, és lehetőséget adott intézetében a kutatásra. Köszönöm, hogy kérdéseimmel bármikor megkereshettem, és időt fordított azok megválaszolására.

Köszönöm témavezetőmnek, Reusz György tanár úrnak, hogy megtanított igényes módon kutatni. Köszönöm, hogy szabadidejét nem sajnálva fordított időt tanításomra, és munkámat lényegretörő kritikáival javította. Köszönöm, hogy megadott munkámhoz minden szükséges eszközt.

Köszönöm Berta Klára adjunktus asszonynak és Sallay Péter adjunktus úrnak, hogy segítettek az általuk gondozott betegek vizsgálatában.

Köszönöm Makara Gábor tanár úrnak és Vargha Péternek, hogy megtanítottak a statisztika alapismereteire.

Köszönöm Horváth Erzsébet adjunktus asszonynak, hogy segített a vizsgálatok elvégzésében, és a szívultrahanggal kiteljesítette a propranolol hatásának vizsgálatát.

Köszönöm Tóth-Heyn Péternek, hogy segített az autonóm idegrendszer vizsgálatának megkezdésében.

Köszönöm Bokor Évának, Kelen Katának, Tusor Nórának, Bernáth Máriának, Süveges Zsuzsannának és Fekete Andreának, hogy együtt dolgozhattam velük, és hogy segítettek a mindennapi munkában, mérésekben.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK

1. Tory K, Sallay P, Tóth-Heyn P, Szabó A, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Signs of autonomic neuropathy in childhood uremia. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:25-8; IF: 1.391
2. Miltényi G, Tory K, Stubnya G, Tóth-Heyn P, Vásárhelyi B, Sallay P, Szabó A, Tulassay T, Dobos M, Reusz GS. Monitoring cardiovascular changes during hemodialysis in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:19-24; IF: 1.391
3. Tory K, Bokor É, Horváth E, Tusor N, Kelen K, Sallay P, Berta K, Reusz Gy. Szívfrekvencia-variabilitás gyermek és fiatal felnőttkori veseelégtelenségben. *Hypertonia és Nephrológia* (közlésre elfogadott)
4. Tory K, Horváth E, Süveges Zs, Bokor É, Sallay P, Berta K, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Autonomic dysfunction in uremia assessed by heart rate variability. *Pediatr Nephrol* (közlésre elfogadott) IF: 1.42
5. Tory K, Horváth E, Süveges Zs, Fekete A, Sallay P, Berta K, Szabó T, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Effect of propranolol on heart rate variability in patients with end-stage renal disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over pilot trial. *Clin Nephrol* (közlésre elfogadott) IF: 1.341

KÖNYVFEJEZET

Tory K: Vegetatív idegrendszer és hypertonia. in: Reusz Gy, Tulassay T, Fekete Farkas P (szerk): *Hypertonia a gyermekkorban*. pp. 139-143 Golden Book Budapest, 2002.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK

1. Tory K, Tóth-Heyn P, Sallay P, Reusz GS. Cardiovascular autonomic dysfunction in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1998;12:C189,P362, IF: 1.031
2. Tóth-Heyn P, Tory K, Sallay P, Reusz GS. Autonomic dysfunction of uremic children revealed by impedance cardiography in orthostatic test. *Pediatr Nephrol* 1998;12:C183,P339, IF: 1.031
3. Tory K, Bokor É, Szabó A, Sallay P, Reusz GS. Uraemiás gyermekek szívfrekvencia-variabilitása. *Hypertonia és Nephrológia* 2000;4:109.
4. Tory K, Bokor É, Szabó A, Sallay P, Reusz GS. Hypertoniás gyermekek szívfrekvencia-variabilitása. *Hypertonia és Nephrológia* 2000;4(S3):34-96
5. Tory K, Süveges Zs, Sallay P, Reusz GS. Vagal tone in uremic children and young adults studied by heart rate variability. *Monatsschr Kinderh* 2001;149 (Suppl 2):S1192, IF: 0.134
6. Tory K, Horváth E, Süveges Zs, Sallay P, Vannay Á, Tulassay T, Reusz GS. Effect of propranolol on high-frequency variability of heart rate in uremic children and young adults. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2002;31:P47
7. Horváth E, Tory K, Sallay P, Reusz Gy. Cardiovascularis szövődmények gyermekkori veseelégtelenségben. *Hypertonia és Nephrológia* 2002;6:134
8. Tory K, Horváth E, Süveges Zs, Fekete A, Sallay P, Tulassay T, Reusz GS. Low heart rate variability in hemodialysis patients: is it only neuropathy? *Pediatr Nephrol* 2002;17:C133,P252, IF: 1.42
9. Tory K, Horváth E, Süveges Zs, Fekete A, Sallay P, Reusz GS. Relationship between plasma catecholamine levels and the propranolol-induced improvement of heart rate variability in hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2003;18:C17,O18, IF: 1.42
10. Tory K, Süveges Zs, Sallay P, Berta K, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. A new parameter designed to differentiate the effect of autonomic neuropathy from that of sympathetic overactivity on heart rate variability in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(S3),P T792, IF: 2.57
11. Horváth E, Tory K, Süveges Zs, Fekete A, Sallay P, Berta K, Tulassay T, Reusz GS. A propranolol szívfrekvencia-variabilitásra gyakorolt hatása veseelégtelenségben: placebo-kontrollált, kettős vak, kereszt-kontroll vizsgálat. *Cardiologia Hungarica* 2003;33:A90

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL ÖSSZE NEM FÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK

1. Rohács T, Tory K, Dobos A, Spät A. Intracellular calcium release is more efficient than calcium influx in stimulating mitochondrial NAD(P)H formation in adrenal glomerulosa cells. *Biochem J* 1997;328:525-8; IF: 3.579
2. Németh É, Tory K, Machay T, Verebely T, Reusz Gy. Perioperative pain relief following inguinal herniorrhaphy in children. Caudal versus ilioinguinal and iliohypogastric nerve blockade. *Surg Childh Intern* 2002;2:76-80

Kongresszusi beszámoló

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2004; 8 (2):112–118.

Beszámoló a Gyermeknephrologiai Szekció tudományos üléséről

Velem – 2004. április 16–17.

A Gyermeknephrologiai Szekció idei tudományos ülését április 16-17-én Velemben tartotta. A kongresszus szervezésével a Vezetőség *Oroszlán György* főorvos urat kérte fel. E megbízatásnak különös aktualitást adott az, hogy a szombathelyi gyermeknephrologia vezetője, *Andits Miklós* életpályájának olyan szakaszához ért, ahol már érdemes egy pillanatra megállni, és visszatekinteni arra, amit sok év fáradtságos munkájával, elkötelezettséggel és kitartással létrehozott.

A rendezők tapintatára és Miklós barátunk szerénységére jellemző, hogy az ünnepélyes megnyitót követően – ahol a Megyei kórház és a Megye vezetése is magas szinten képviseltette magát – az „ünneplésről” már nem esett szó. Barátaink a tőlük megszokott módon, inkább a munkával, a rendezvény tudományos és társasági programjainak gördülékeny és sikeres lebonyolításával múltatták idejüket.

A tavaly előtti seregélyesi, majd a tavalyi, pécsi konferenciát követően a tagságtól kapott pozitív visszajelzések kapcsán döntött úgy a vezetőség, hogy a konferenciát idén is kétnapos, összevont formában rendezi meg.

Az összevont ülésen egyes munkacsoportok eredményeinek ismertetése mellett felkért, továbbképző előadások is szerepeltek. A fő témák az idült veseelégtelenség, a húgyúti fertőzések, vesetranszplantáció, gyermekurologia és molekuláris genetikai vizsgálatok voltak.

Az igen gondosan összeállított tudományos és társasági program, a nagyszámú előadás (összesen huszonnégy), a rekord-számú résztvevő, a hallgatóság aktivitása, vitakészsége és kitartása vendéglátóink szervezőmunkáját dicséri.

A gyönyörű, nyugodt környezet megfelelő keretet biztosított a konferenciának. Emellett a délutáni – borkóstolóval egybekötött – kőszegi kirándulás és az esti társasági együttlét kitűnő fórumot adott a kötetlen beszélgetéseknek, tág teret nyújtva a gondolatok szabad áramlásának is.

Biztos vagyok benne, hogy kongresszusunk emlékezetes marad, és előképül szolgál a következő években rendezendő hasonló találkozókhoz.

Dr. Reusz György
a szekció főtktára

Gender differences in the alterations of Na^+/K^+ -ATPase following ischemia/reperfusion injury in the rat kidney

¹ A Fekete, ¹ Á Vannay, ² Á Vér,
¹ B Vásárhelyi, ³ V Müller, ⁴ N Ouyang,
¹ G Reusz, ¹ T Tulassay, ¹ AJ Szabó

¹ Research Laboratory of Paediatrics and Nephrology of 1st. Dept. of Paediatrics and Hungarian Academy of Science,

² Inst. of Medical Chemistry, Molecular Biology and Pathobiochemistry,

³ Dept. of Pulmonology, Semmelweis University, Budapest, H-1083,

⁴ Dept. of Nephrology, University Hospital Essen, D-45122

Postischemic acute renal failure (ARF) is influenced by gender. Na^+/K^+ -ATPase (NKA) plays a crucial role in the pathogenesis of postischemic ARF. We tested the impact of gender on mRNA, protein expression, cellular distribution and enzyme activity of NKA following renal ischemia/reperfusion (I/R) injury.

The left renal pedicle of uninephrectomized female (F) and male (M) Wistar rats was clamped for 55 minutes followed by 2 (T2) and 16 (T16) hours of reperfusion. Uninephrectomized, sham-operated F and M rats served as controls ($n=6/\text{group}$). Blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine and renal histology were

evaluated to detect the severity of postischemic ARF. mRNA expression of NKA $\alpha 1$ and $\beta 1$ subunits were detected by RT-PCR. The effect of I/R on cellular distribution was compared by Triton X-100 extraction. Cellular proteins were divided into Triton-insoluble and Triton-soluble fractions and assessed by Western blot. NKA enzyme activity was also determined.

After the ischemic insult BUN and serum creatinine were higher and renal histology showed more rapid progression in M vs. F ($P<0.05$).

mRNA expression of NKA $\alpha 1$ subunit decreased in I/R groups vs. controls, but was higher in F vs. M both in

control and I/R group ($P < 0.05$). However protein levels of NKA $\alpha 1$ subunit in total tissue homogenate did not differ in controls, but were higher in F vs. M at I/R groups ($P < 0.05$). Triton X-100 extractability was lower in F vs. M at T16 ($P < 0.05$). NKA enzyme activity was the same in controls, but was higher in F vs. M in I/R groups (T2: 14.9 ± 2.3 vs. 9.15 ± 2.21 U) (T16: 11.7 ± 4.1 vs. 5.65 ± 2.3 U; $P < 0.05$).

mRNA and protein expression of NKA $\beta 1$ subunit did not differ between males and females in any of the protocol.

We concluded that NKA is more protected from detrimental effects of postischemic injury in females. Higher mRNA and protein expression of NKA $\alpha 1$ subunit and higher enzyme activity might be additional contributing factors of improved post-ischemic renal function of female rats.

Hyponatraemias-hypertensiv syndroma (HHS) renovascularis hypertoniában

Györke Zsuzsa¹, Hartmann Á¹, Degrell P², Gersei E¹, Hock Á¹, Nagy J², Sulyok E¹

¹Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkorház,

²PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológia Centrum, Pécs

A szerzők egy esetük bemutatásával a renovascularis hypertonia ritka szövődményére, a hyponatraemiás-hypertensiv szindrómára (HHS) hívják fel a figyelmet. Ismertetik a HHS-re jellemző klinikai tüneteket, azok patofiziológiai hátterét és a RAAR fokozott aktivitásának központi szerepét a kórkép kialakulásában. A 2 év 3 hónapos fiúbeteg nyugtalanság, étvágytalanság, fogyás, hasi fájdalom, obstipatio, polyuria és polydipsia miatt került felvételre. Az első vizsgálatok malignus hypertoniát igazoltak (230/150), melynek hátterében a bal oldali a. renalis főágának megtöretését és azonos oldali zsugorvesztést találtak, az intrarenalis erek intima proliferációjával, fibrosisával és hegesedésével. A hypertonia renovascularis eredetét a képalakító eljárások, a RAAR aktivi-

tás extrém mértékű fokozódása, a pozitív Captopril-teszt és a nephrectomia után rendeződő klinikai állapot bizonyította. A kórképhez súlyos hyponatraemia, hypokalaemia és metabolikus alkalosis társult polyuriával, renalis Na- és K-vesztéssel. Irodalmi adatok alapján az elektrolitzavarok hátterében a magas angiotenzin-II-szint centrális, endocrin és renalis hatása, valamint a hypokalaemiás vese csökkent ADH-reaktivitása áll.

IgM nephropathia – patofiziológia és klinikum

Hartmann Á¹, Györke Zs¹, Degrell P², Sulyok E¹

¹Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkorház, Pécs,

²PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika Nephrológia Centrum, Pécs

A szerzők irodalmi adatok és saját 9 esetük kapcsán foglalkoznak az IgM nephropathia patofiziológiai jellemzőivel, klinikai manifestációjával, terápiás lehetőségeivel és prognózisával. Az IgM nephropathiát 1978-ban írták le először, jellemzője a diffúz, granularis mesangialis IgM depositio. A szerzők 9 IgM nephropathiás esete közül 8-nál nephrosis szindrómát, 1 betegnél izolált proteinuriát észleltek. A klinikai lefolyás alapján 4 beteg szteroidrezisztensnek, 2 szteroiddependensnek bizonyult, 2-nél pedig gyakori relapszust észleltek. A betegek a hisztológiai lelet ismeretében a szteroid mellett cyclophosphamid, chlorambucil-, illetve az utóbbi években cyclosporin-kezelésben részesültek. Valamennyi beteg teljes remisszióba került, a leghosszabb tünetmentes követési időszak gyógyszermentesen 3–3,5 év. Az IgM-nephropathia prognózisának megítélése ellentmondásos, a szerzők többsége kedvezőtlen kimenetelt jósol. Irodalmi adatok alapján a betegek 35%-a veseelégtelenné válik, 50%-nál hypertonia fejlődik ki 15 év után. A rebiopsziára kerülő betegek kb. 50%-ánál később FSGS kialakulását észlelték.

Tekintettel ezen beteganyag viszonylagos gyakoriságára, a szokványos szteroidrezisztenciára, a prognózis súlyosságára, a betegek korai felis-

merése, intenzív kezelése és tartós követése alapvetően indokolt.

Húgyúti fertőzések kórokozóinak antibiotikumokkal szembeni rezisztencia változásai az utolsó évtizedben

Kiss Éva¹, Barabás Annamária¹, Lengyel Zsuzsa¹, Farkas Enikő², Virginia Bodescu*

¹2.sz. Gyermekklinika, Marosvásárhely, Románia

²Központi Laboratórium, bakteriológiai részleg, Marosvásárhely, Románia

A húgyúti fertőzések antibiotikum-kezelése változott az utóbbi időben, aminek oka részben a baktériumok antibiotikumokkal szembeni megváltozott érzékenysége.

A baktériumok rezisztenciáját meghatározza: a természetes (örökletes) és a szerzett rezisztencia (spontán mutáció vagy genetikai rekombináció, amiben a bakteriális fágok és plazmidok transzfer szerepe érvényesül), és a bakteriális enzim aktivitáson alapuló rezisztencia.

A szerzők retrospektív tanulmány keretében mutatják be 1996–1999 és 2000–2003 közötti időszakban, a 922 vizelet vizsgálat alapján, a húgyúti fertőzésben szenvedő betegek etiológiai tényezőit és ezek antibiotikumokkal szembeni érzékenységi változásait.

Következtetések figyelemre méltóak.

1. A széleskörű és nem racionális antibiotikum terápia veszélyes rezisztencia fokozódáshoz vezetett. Az ampicillin teljesen kiszorult a húgyúti fertőzések terápiájából, de a cotrimoxazollal, fluoroquinolonokkal, sőt a 3. generációs cefalosporinokkal szemben is veszélyesen fokozódik a rezisztencia.
2. A húgyúti fertőzések leggyakoribb kórokozója továbbra is az *E. coli*, szignifikánsan csökken a frekvenciája a *Klebsiella*-fertőzéseknek, nő a *Proteus* spp. és a *Streptococcus faecalis* fertőzések száma. Új az etiológiai palettán az *U. urealyticum* és a *M. hominis*.
3. Csökken az *E. coli* érzékenysége cefalotinnal, gentamicinnel, ampicillinnel és cotrimoxazollal szem-

ben és a ciprofloxacín-rezisztens törzsek száma is több a második periódusban.

4. A *Klebsiella* az *E. coli*hoz hasonlóan kevésbé érzékeny a cefalosporinokkal, gentamicinnel, ampicillinnel, cotrimoxazollal, nitrofurantoinnal és negrammal szemben.
5. A *Proteus* spp. rezisztencia fokozódása sem elhanyagolható ampicillin, cefalotin, ceftazidim és negrammal szemben.
6. A *S. faecalis* okozta fertőzések kezelésének lehetőségei is beszűkültek, a legtöbb esetben az augmentin, cefuroxim és cefaclor a választandó gyógyszer.

Biopsia szerepe a graft-diszfunkció sürgősségi diagnózisában vesetranszplantált gyermekekben Lázár Norbert

Semmelweis Egyetem ÁOK Transzplantációs és Sebészeti Klinika Budapest

BEVEZETÉS Vesetranszplantált gyermekek heveny graftdiszfunkciója (GDF) esetén egyéb klinikai adatok ismeretében a graftbiopsia (GB) az egyetlen vizsgálómódszer, mely által 1. etiológiai diagnózishoz juthatunk, 2. a kezelés optimális módja megválasztható, 3. esetenként a terápia hatékonysága lemérhető, 4. a kórfolyamatok okozta graftkárosodás mértéke, aktivitása, inaktivitása, progressziója, nem ritkán az irreverzibilitás-reverzibilitás kérdése, valamint 5. a folyamat prognózisa megítélhető. A felsorolt követelmények teljesítéséhez megfelelő indikációval, időben végzett, elégséges mennyiségű, rövid időn belül, kellő mértékben feldolgozott és helyesen interpretált minta szükséges.

BETEGEK-EREDMÉNYEK Klinikánkon 1994 és 2004 között heveny GDF miatt 23 gyermekből 29 esetben végeztünk sürgősséggel ultrahangvezérelt GB-t.

DIAGNÓZISOK Primer graft-anuriával járó akut tubularis necrosis (pATN) 3 eset, subcapsularis corticalis necrosis (SCCN) 1 eset, szekunder ATN 1 eset, pATN akut rejectióval 3 eset, akut rejectio (AR) 7 eset, AR interstitialis fibrogenesis 2 eset, toxi-

cus tubulopathia (FK-506) 1 eset, Osmoticus nephropathia (OSNP) 1 eset, akut bakteriális interstitialis nephritis (ABIN) 4 eset, krónikus IN szignifikáns bakteriuriával 1 eset, recurráló glomerulonephritis (FSGS és MPGN-I) együttesen 5 eset.

MEGBESZÉLÉS (A kóriszmézett graftkárosodások klinikai, illetve terápiás konzekvenciái).

1. pATN a bázis immunsuppressió és regularis dialízisen kívül kezelést nem igényel, a biopsia indikációja a rejectio, esetenként toxicitás kizárására irányul, ha tubularis epithelregeneratio igazolható és a graftkeringés megtartott a prognózis jó. Cy-A adminisztráció gátolja a regenerációt. pATN esetében a 7. és 21. napon biopsia javasolt.
2. SCCN a riasztó kép ellenére jó prognózis (oka: a capsula fibrosa sérülése)
3. Szekunder ATN extrarenalis (prerenalis) ritkán vascularis eredetű, általában segmentalis, ischaemiás típusú (a graftkeringés és mikrocirkuláció érintettségét keresni kell!).
4. Az OSNP a kiváltó ok megszűnése után reverzibilis.
5. Az akut accelerált rejectio általában szteroidrezisztens, függetlenül a BANFF-grade-től
6. Akut rejectio bármikor felléphet, kezelése szteroid-shot vagy immunterápia, súlyosságától függően.
7. Az akut rejectio súlyosságától függetlenül, eredménytelen kezelés esetén rebiopsia szükséges (a BANFF-klasszifikáció szelíd kritikája).
8. Definitív irreverzibilis elváltozások mellett súlyos rejectio esetében sem indokolt az immunterápia.
9. Amennyiben az AR jelei mellett irreverzibilis elváltozások vannak (pl. fibrogenesis, fibrosis, occlusiv proliferatív angiopathia), elkészítünk a kezeléssel.
10. Toxicus tubulopathia esetében a bázisimmunsuppressio konvertálása szükséges.
11. ABIN gyanújakor a biopsia nem ellenjavallt!

A recurráló glomerulonephritis(elsősorban FSGS) nem akkor indul, ami-

kor a patomorfológiai kép jellegzetessé válik. Időben kezdjük a kezelést!

Renalis hypertonia?

Martyn Mária¹, Bernát István², Varga Zsolt³, Szilvási István³, Blatniczky László¹

¹Budai Gyermekkorház és Rendelőintézet,

²Magyar Honvédség Központi Honvédkórház

Alvászdiagnosztikai és Terápiás Centrum,

³Haynal Imre Orvostovábbképző Egyetem Nucleáris Medicina Osztály

BEVEZETÉS A serdülőkorú betegekkel foglalkozó nephrologus praxisában – a felnőttekre jellemző módon – a renalis eredetű hypertonia mellett jelentős részt képvisel az essentialis és a nem renalis szekunder kórformák csoportja is.

Ez utóbbi csoportból egy aluldiagnosztizált kórkép, az obstructív alvási apnoe betegséghez társuló hypertonia. Előadásunkban egy tanulságos eset bemutatásával szeretnénk a figyelmet erre a betegségre irányítani.

VIZSGÁLATI MÓDSZER ÉS EREDMÉNYEK K.R. 16 éves fiú polidypsia, nycturia, hasfájás miatt került szakambulanciánkra. Anamnéziséből még kiemelhető a horkolás, fokozott nappali alvásznyomás, ébredést követő szájszárazság és gyomorégés.

Rutin laboratóriumi vizsgálatokból polyglobulia és emelkedett szérumkoleszterin és trigliceridszint emelkedő ki.

Vizelet ismételten negatív, koncentrációs próba normális eredményű.

Fizikális státus eltérés nélküli.

ABPM-monitorozás non-dipper hypertoniát igazolt. Hasi UH bal oldali enyhe pyelectasiát mutatott.

Dinamikus – captoprilrel végzett – vesescintigraphia reninmediált mechanizmust nem igazolt.

Alvászdiagnosztikai vizsgálat (polygraphiás szűrés és polysomnographiás diagnosztika + CPAP titrálás) egyértelmű, nasalis folyamatos nyomású légszinterápiás (CPAP) kezelést igénylő obstruktív alvási apnoe betegséget állapított meg.

Az adekvát CPAP-kezelés hatására mind a hypertonia, mind az egyéb tünetek megszűntek.

Betegünk jelenleg panaszmentes.

ÖSSZEGZÉS A szekunder hypertonia csoportban – kézenfekvő renalis eredet lehetősége esetén is – célszerű obstruktív alvási apnoe betegség kizárásra szűrővizsgálatot végezni, különös tekintettel arra az esetre, ha egyidejűleg anamnesztikusan horkolás, fokozott nappali alvásnyomás, nycturia és non-dipper hypertonia ismert.

P1 antigén és húgyúti infekció

Meichelbeck K., Gombos É., Molnár E.

A Heim Pál kórház Nephrologiai ambulanciáján recidív húgyúti infekció miatt gondozott gyermekek közül, 1983–2003 között 103 esetben találtunk P1 antigén-pozitivitást (P1 Ag).

Az irodalom áttekintése után elemeztük, hogy saját anyagunk adatai alátámasztják-e mások megfigyelését, illetve eltérnek-e azoktól.

A 103 eset kapcsán megállapítottuk, hogy az irodalommal egybehangzóan a recidív húgyúti infekciókban van etiológiai szerepe a P1 antigénnek. P1 pozitív személyek vvt-jei és uroepithel sejteinek felszínén olyan receptorok vannak, melyekhez a p-fibriás E. coli kötődve a felszálló infekciót okoz. A fimbriák meggátolják, hogy a polymorphonuclearis sejtek phagocytálják az E. colit, így a szövet-vér invázió is kifejezettebbé válik.

További megfigyelésünk, hogy szekunder enuresisben, hólyagműködés zavarainál, és krónikus cystitisben. gyakran P1 Ag-pozitivitás áll a kórkép hátterében. Tartós kis dózisu dezinfekciálás mellett jelentős javulást találtunk.

Húgyúti infekción átesett P1 Ag-pozitív betegeink 27%-nál, már az első jelentkezéskor, vagy egy éven belül hegesedést észleltünk DMSA-val, anatómiai eltérés (VUR, obstructio) esetén.

Anyagunkban a 6-13 és a 17-19 éves korosztály vizsgálata során találtuk a legtöbb P1 Ag-pozitív esetet. Előbbi csoportban a pubertás előtti immunstatus mellett szerepe van annak, hogy a P1 Ag érési folyamata a 7. év végére teljes. Utóbbi csoportban a felnőtt gondozottjaink visszaesése, illetve friss infekciók jelentkezése a szexuális élet megkezdésével függhet össze.

Tapasztalataink alapján a P1 antigén-pozitivitást a recidíváló és hegesedést okozó húgyúti infekciók egyik rizikófaktorának tartjuk, ennek alapján javasoljuk a P1 antigén vizsgálat bevezetését a húgyúti infekciók kivizsgálási protokolljába.

Javasoljuk továbbá újszülött- és csecsemőkori pyelonephritist követő gondozás idejét meghosszabbítani anatómiai eltérés hiányában is, ha P1 Ag-pozitivitás áll fenn.

A felnőtté vált P1 Ag-pozitív lányok felnőtt gondozásba irányítását ajánljuk akkor is, ha nagytünetes pyelonephritis recidíva nem fordult elő.

Vesetranszplantáció gyermekkorban

Reusz György, Sallay Péter, Tusor Nóra oh., Kelen Kata oh., Szabó Attila, Rempert Ádám, Szabó József, Perner Ferenc, Járay Jenő, Tulassay Tivadar

Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekklinika Transzplantációs Klinika

CÉLKITŰZÉS A Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinikáján gondozott veseelégtelen gyermekeknel 1985 és 2003 között történt veseátültetések epidemiológiai adatainak feldolgozása

BETEGEK az adott időszakban 72 gyermeknél történt veseátültetés. Ebből 63 első, 8 második és egy harmadik transzplantáció volt. A 63 első transzplantáción átesett gyermekből 41 veleszületett, illetve örökletes vese-fejlődési rendellenességben szenvedett, 22 esetben szerzett glomerulopathia, illetve tubulointerstitialis nephritis volt a veseelégtelenség oka. 26 esetben az NTX-et megelőző dialízis CAPD formájában történt. A 63 primären transzplantált betegből 48-at jelenleg is a Gyermekklinikán gondozunk

EREDMÉNYEK A betegek életkora az első NTX idején 12,6 év (szórás: $\pm 4,2$ év, tartomány: 5–22 év) volt. A 48 jelenleg is gondozott betegből 36-nak vesefunkciója stabil (utolsó szérumkreatinin 133 ± 57 mmol/l). Az NTX óta eltelt idő $6,4 \pm 4,2$ év. Primer graft-diszfunkció 5 esetben alakult ki, az alapbetegség 3 esetben újult ki a graftban (2 FSGS, 1 HUS). 3 beteg

vesztettünk el működő grafttal, ebből kettőt infectio következtében.

Immunsuppressióként minden beteg szteroidkezelésben részesül. Emellett 24 beteg Sandimmun Neoral, 12 beteg Prograf bazisterápiát kap. Harmadik szerként Imurant (3), ill. Cellceptet (23) kapnak. Szövődményként hypertonia (súlyos 8 esetben), cataracta (műtött, 3) diabetes (2), asepticus csontnecrosis (2), infectio (súlyos, letális 2) kialakulását észleltük. Non-compliance 3 esetben volt igazolható, ez mindhárom esetben a graft elvesztéséhez vezetett.

KÖVETKEZETÉS A vesetranszplantáció gyermekkorban is a vesepótló kezelés optimális formája. Az esetek többségében tartósan jó graftfunkció biztosítható. A gondozás során – a graftfunkció megőrzése mellett – a szövődmények megelőzésére, ill. korai diagnózisára, valamint a betegek megfelelő psychés vezetésére is nagy súlyt kell fektetni.

A neuronális nitrogén-monoxid szintáz, mint a krónikus vesebetegség progressziójának markere

Szabó Attila, Müller Veronika, Erdely Aaron, Wagner László, Baylis Chris

Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati és Pulmonológiai Klinika; West Virginia University, Morgantown, USA

HÁTTÉR Állatkísérletek és humán vizsgálatok is igazolták, hogy a krónikus vesebetegségben csökkent renalis nitrogén-monoxid- (NO) szintézis mutatható ki, illetve a NO-szintézis gátlása krónikus vesebetegséget idéz elő. Jelen munkánkban a krónikus vesebetegség progressziójának az összefüggését vizsgáltuk a vesében termelődő neuronális NO-szintáz (nNOS) expressziójával állatmodellen.

METODIKA Sprague-Dawley hím patkányokon abláció/infarceráció segítségével 5/6 nephrectomiát végeztünk és az állatokat a beavatkozást követő 2–11 hét között a vesebetegség progressziójának különböző szakában leöltük. Külön csoportokat képeztünk, ahol a vesebetegség lefolyását fehérje- és sógazdag étrenddel

gyorsítottuk. A leölések előtt 24 órás vizeletgyűjtés történt és az állatoktól vért vettünk a vesefunkciós paraméterek mérésére. Az eltávolított veséből szövettani vizsgálat, illetve a cortexben és a medullában a nNOS fehérje expresszió vizsgálata történt Western-blot segítségével. Néhány állat veséjéből NOS-aktivitást is mértünk.

EREDMÉNYEK Az idő függvényében az állatok vesefunkciója csökkent és proteinúriája emelkedett. A fehérje- és sóbevitel gyorsította a progressziót. A veseműködés beszűkülésével párhuzamosan a szövettani kép is a glomerulosclerosis súlyosbodását mutatta. A Western-blot mérés mind a medullában, mind a cortexben a nNOS expresszió csökkenését igazolta, amennyiben a szérumkreatininszint duplájára emelkedett. Ezt követően a nNOS expresszió szignifikáns korrelációt mutatott mind a medullaris, mind a corticalis területen a veseműködés beszűkülésével és a szövettani képpel is. A cortexben mért NOS-aktivitás jól korrelált a mért nNOS-expresszió mértékével.

ÖSSZEFOGLALÁS A vesében mért nNOS-expresszió jó korrelációt mutat a vesebetegség progressziójával. Tekintve, hogy a nNOS mind a tubuloglomeruláris feedback, mind a Na-kiválasztás szabályozásában fontos szerepet játszik, nemcsak prognosztikai, hanem terápiás jelentősége is lehet a renális nNOS expresszió ismeretéknek.

Pauci-immun glomerulonephritis. Esetismertetés

Tóth Tibor, Reusz György

Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, I. sz. Gyermekklinika

Rapidán progresszív glomerulonephritis (RPGN) lehet primer idiopathiás, szekunder, szisztémás betegséghez (SLE, Schönlein–Henoch-nephropathia) társuló; külön entitást képeznek az antinukleáris cytoplasmaticus antitestek jelenlétével járó, ún. oligo-(pauci-)immun glomerulonephritisek. Az elnevezés az immunfluoreszens vizsgálat során észlelt immundeposítumok hiányára utal. Ebbe a csoportba a Wegener-granu-

lomatositis a Churg–Strauss-szindróma és a mikroszkopikus polyangitis (polyarteritis) tartozik

Egy 13 éves leány esetét ismertetjük, akinek betegsége RPGN képében jelentkezett, 1 hét után akut veseelégtelenség miatt hemodialízis kezelésre szorult. Szerológiai vizsgálattal c-ANCA-pozitív volt, a szövettan pauci-immun glomerulonephritis képet mutatva epithelialis félhold képződéssel az összes vizsgált glomerulusban. Egyéb szervi manifesztációt nem észleltünk.

Bolus szteroid, cyclophosphamid-kezelést és plasmapheresist követően diuresise megindult, a szérum kreatininszintje 120–150 körülire csökkent, ANCA-pozitivitása megszűnt. A további kórlefolyás során perzisztáló hypertoniát, grammos nagyságrendű proteinuriát észleltünk, ezért a betegség aktivitásának felmérésére újabb vesebiopszia történt. Ebben a vizsgált glomerulusok több mint 90%-a definitíven, irreversibilisen károsodott, súlyos fokú, globalis sclerosis jeleit mutatta tubulointerstitialis laesióval együtt. A még nyitott glomerulusok is súlyos károsodás jeleit mutatták, aktív gyulladás, proliferáció tünetei nélkül. Ennek alapján úgy ítéltük meg, hogy a tüneteket a maradék glomerulusok túlterhelése, hyperfiltrációja okozza. Fenntartó immunosuppresszív kezelése változatlanul hagyása mellett ACE-gátló és AT-receptor-antagonista kezelést alkalmaztunk. Emellett vérnyomása stabil, szérumkreatinin lassú emelkedést mutat, jelenleg 200 mikromol/l.

Az eset ritkasága mellett azért érdekes, mert felhívja a figyelmet a primer glomeruláris károsodásnak a későbbi funkcióromlásban játszott patogenetikai szerepére (mely akkor is érvényesül, amikor a primer noxa már nem hat), valamint a nephroprotectív fenntartó kezelés fontosságára.

Paraoxonáz polimorfizmus és oxidatív stressz obes és hypertoniás serdülőkben

Túri S., Németh I., Karg E., Endreffy E., Bereczki Cs., Haszon I.

A VIZSGÁLAT CÉLJA A paraoxonáz (PON1) enzim antioxidáns hatású, a

plazmában a HDL-hez kapcsolódva védi az LDL-t az oxidációtól. A PON1 aktivitást és a Q192R genetikai polimorfizmus összefüggését vizsgáltuk az oxidatív stressz markerek változásával essentialis hypertoniás (EH), obesitas indukálta hypertoniás (OH) és hemodializált uraemiás (HD) betegekben életkor (C) és testsúly szerinti kontrollokhoz (OC) viszonyítva.

BETEGANYAG A hypertoniás betegek gyógyszeres kezelés előtt vettek részt a vizsgálatban, EH (n=60), OH (n=77). A HD uraemiás betegek dialízis előtti mintáit dolgoztuk fel (n=32).

VIZSGÁLATI MÓDSZEREK A PON1-aktivitást a paraoxon hidrolízis mérésével, a QR polimorfizmust *real time* PCR módszerrel határoztuk meg. Az oxidatív stressz mértékét a lipid peroxidáció (MDA) és a NO anyagszere-végtermékeinek (NO_x) koncentrációjával, a vörösvértest GSH-szintekkel jellemeztük, míg a plazmahomocisztein- és ciszteinszintek az atherogenesis rizikófaktorai. Meghatározásuk HPLC, ill. fotometriás módszerekkel történt.

EREDMÉNYEK A relatív oxidatív stressz (MDA/NO_x) a legkifejezettebb a HD és OH betegekben volt. A PON1 RR genotípusa OH-betegek között gyakoribb volt mint a többi betegcsoportban (6/77 vs 1/56, 2/60, 2/53, 1/32 a C, EH, OC, HD) és a PON1 aktivitás is csökkent ezekben a betegekben. Az atherogenesis rizikó-faktora a HD betegekben volt a legmagasabb, de OH betegekben is jelentősek emelkedett, és szoros negatív korrelációt mutattak (r = -0,767; ill. -0,860).

KÖVETKEZTETÉSEK Obesitas indukálta hypertoniás betegekben a kifejezetten emelkedett oxidatív stressz együtt járt a vasculáris megbetegedésekre hajlamosító RR genotípus gyakoribb jelenlétével, és az atherogenezis risk faktorainak emelkedett szintjével. Eredményeink arra is utalnak, hogy a PON1 aktivitás és polimorfizmus meghatározása a korai atherogenezis kialakulásának jelzésére alkalmas.

MEGHÍVÓ

A Magyar Nephrologiai Társaság Szervező Bizottsága nevében tisztelettel meghívjuk Önöket

A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG XXI. NAGYGYŰLÉSÉRE

Időpont: 2004. november 4-6.
Helyszín: Eger, Hotel Eger-Park

A Nagygyűlés elnöke: *Dr. Ladányi Erzsébet*

Tudományos információ: *Dr. Balla József* egyetemi docens
Debreceni Egyetem OEC
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: balla@ibel.dote.hu

A Nagygyűlés fő témái:

1. Tubulointerstitialis nephritis és tubularis vesebetegségek
2. Multiplex renoprotekció stratégia krónikus vesebetegségekben
3. Heveny veseelégtelenség – nephrologia az intenzív betegellátásban
4. Intervenció radiológia a nephrologiában
5. A renalis és essentialis hypertonia patogenezise
6. Nephropathia diabetica: újdonságok a patofiziológiától a terápiáig
7. Metabolikus szindróma vesebetegségekben
8. Kalcium- és csontanyagcsere-zavarok veseelégtelenségben
9. Gyulladás, fehérje és kalória alultápláltság, morbiditás és mortalitás összefüggései vesebetegekben
10. Transzplantációs immunológia kérdései

Nővér szekció:

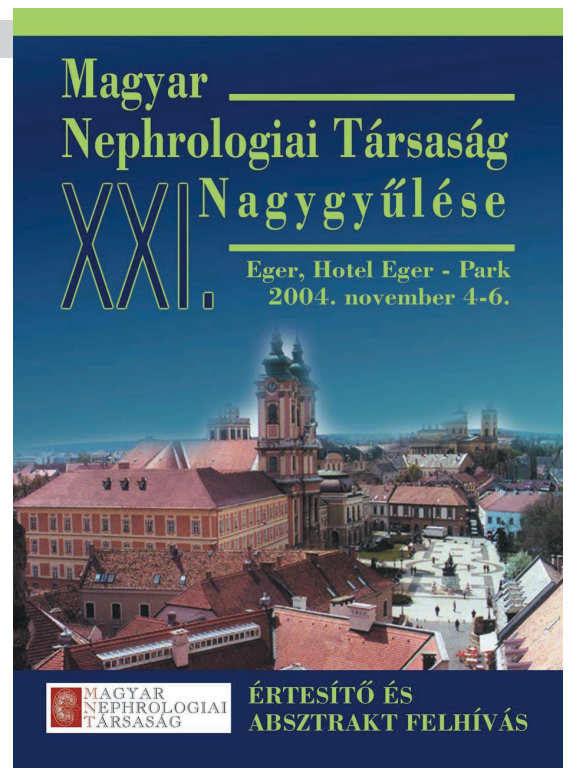
1. Infekciókontroll jelentősége a vesebetegek ellátásában
2. A vesebetegek compliance-ének problémaköre
3. A vesebetegek életminőségének javítása

A rendezvény akkreditációja az orvosok és szakdolgozók részére folyamatban van.

A részvételi díj tarifái, egyéb információk, illetve a jelentkezési lap beszerezhető:

Miklósi Ferenc
Convention Budapest Kft.
H-1461 Budapest, Pf: 11.
Tel: (061) 299-0184, 299-0185, 299-0186
Fax: (061) 299-0187
E-mail: convention@convention.hu
www.convention.hu

Prof. Dr. Túri Sándor
a Magyar Nephrologiai Társaság
elnöke



Dr. Ladányi Erzsébet
a Szervező Bizottság
elnöke

MEGHÍVÓ

A Magyar Hypertonia Társaság tisztelettel meghívja Önt és munkatársait XII. kongresszusára!

A kongresszus elnöke:

Dr. Kiss István
osztályvezető főorvos, az orvostudomány kandidátusa
Fővárosi Önkormányzat, Szent Imre Kórház I. Sz. Bel.
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
Tel: 464-8600/1382 Fax: 203-3645
E-mail: hunghyp@axelero.hu

A kongresszus titkára:

Tudományos információ

Dr. Kékes Ede
egyetemi tanár, az orvostudomány doktora
Nemzetközi Gyógyászati Szervíz
1035 Budapest, Vihar u. 29.
Tel/Fax: 250-3829
E-mail: ede.kekes@imskft.hu

Szervező: MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda
(1051 Budapest, Nádor u. 36.)

Tel: 311-6687, Fax: 383-7918,

E-mail: office@motesz.hu

Szállásinformáció: Tel.: 312-3807, Fax: 302-5610

E-mail: travel@motesz.hu

**Az idei kongresszusra előadás-bejelentés
és Absztrakt-szerkesztés kizárólag
a Magyar Hypertonia Társaság
honlapján történik!**

ÁLTALÁNOS INFORMÁCIÓK

A KONGRESSZUS IDŐPONTJA

2004. december 1-4.

HELYSZÍNEK

2004. december 1.

Sofitel Atrium Budapest
(1051 Budapest, Roosevelt tér 2.)

**A Magyar Hypertonia Társaság III. Továbbképző
Előadássorozata,
valamint**

**A Magyar Hypertonia Társaság XII.
Kongresszusának megnyitója**

A hypertonia továbbképzésen a tiszteletbeli tagok és a társaság prominens tagjainak előadásai hallhatók, szinkrontolmács biztosításával. A részvétel ingyenes, de a jelentkezés kötelező. Jelentkezési határidő: 2004. október 15.

2004. december 2-4.

Semmelweis Egyetem Nagyvárad téri Elméleti Tömb
(1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.)

A Magyar Hypertonia Társaság XII. Kongresszusa

A KONGRESSZUS FŐ TÉMÁI:

Hypertoniás sürgősségi állapotok
Minőségi indikátorok a hypertonia ellátásában
Otthoni vérnyomásmérés és ambuláns monitorozás
Hypertonia nagy kockázatú betegekben – metabolikus szindróma
Stroke és hypertonia
Depresszió és hypertonia
Veseelégtelenség és hypertonia – nephroprotekcio
Hypertonia – endothel-diszfunkció

A Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága 2004. évre kiírt pályázatai

A Magyar Nephrológiai Társaság pályázati felhívása

NEMZETKÖZI TUDOMÁNYOS ELŐADÁSOK TÁMOGATÁSÁRA

A Magyar Nephrologiai Társaság pályázatot hirdet a nemzetközi tudományos rendezvényeken való részvétel támogatására.

Az MNT vezetősége elsősorban azoknak a 40 évesnél fiatalabb tagjainak a kongresszusi részvételét kívánja támogatni, akik Magyarországon dolgoznak, és az itt végzett tudományos munkájukat nemzetközi kongresszuson kívánják bemutatni.

Támogatásban azok részesülhetnek, akik legalább egy éve tagjai az MNT-nek és nemzetközi kongresszus által elfogadott elsőszerező előadásuk vagy poszterük van. Amennyiben az előadó más, mint az absztrakt első szerzője, és az első szerző nem kér támogatást, úgy az előadó benyújthatja támogatási igényét.

A támogatást a Tudományos Bizottsághoz benyújtott kérelemmel lehet megpályázni, melynek tartalmaznia kell az elfogadott absztrakt másolatát és a kongresszusi részvétel igazoló lapját. Az MNT a költségeket (az utazás, a szállás és a részvételi díj) névre szóló számla ellenében utólag tudja

megtéríteni. A számlán a pályázó neve mellett fel kell tüntetni a Magyar Nephrológiai Társaság nevét és címét (6725, Szeged, Korányi Fásor 14.). A pályázatot a hivatalos számlákkal együtt az MNT Tudományos Bizottságához kell eljuttatni. **Beküldési cím: Dr. Szabó András, I. sz. Gyermekklinika, 1083 Budapest Bókay J. u. 53.**

Amennyiben a Tudományos Bizottság a kérvényt a pályázati kiírás szerint megfelelőnek találja, az MNT vezetősége a támogatás odaítéléséről döntést hoz.

A kongresszusokon való részvétel támogatására szánt keretet az MNT vezetősége azok között osztja szét egyenlő arányban, akik pályázatukat a kongresszust követő 4 héten belül az MNT vezetőségéhez eljuttatják. Évente csak egy alkalommal és maximum 60 000 Ft támogatás ítélt meg egyazon személynek.

Az utazási támogatás évi keretét az MNT költségvetése tartalmazza. Csak a költségvetésben meghatározott nemzetközi konferenciákon való részvétel támogatása lehetséges.

2004-ben az ERA-EDTA az ASN és az ESPN kongresszusainak előadóit támogatja az MNT.

Dr. Balla József
Tudományos Bizottság elnöke

A Magyar Nephrologiai Társaság
Által Meghirdetett

KUTATÁSFEJLESZTÉSI PÁLYÁZAT

A Magyar Nephrológiai Társaság „Kutatásfejlesztési Pályázat”-ot hirdet a nephrologiai kutatásokat végző laboratóriumok fejlesztése érdekében. A kutatásfejlesztési támogatás ösztönözni kívánja a nephrologiai területén végzet elméleti és klinikai kutatásokat. Az elnyerhető támogatás összege differenciáltan **100–500 eFt.**

A kutatásfejlesztési pályázat benyújtásának és odaítélésének feltételei és szempontjai:

1. Támogatásban azok részesülhetnek, akik legalább három éve tagjai az MNT-nek, és elméleti vagy a

klinikai kutatások terén nemzetközi szintű tudományos munkát végeznek.

2. A kutatásfejlesztési támogatásban olyan pályázók részesülhetnek, akik magas szintű laboratóriumi háttérrel rendelkeznek, melynek fejlesztése tudományos pályázatok által finanszírozott kutatások megvalósításához elengedhetetlen.

3. A „Kutatásfejlesztési Pályázat” beküldési címe: **Dr. Varga Zsuzsa, Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága, 4012 Debrecen Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.** A pályázatok a Tudományos Bizottságtól a fenti postacímen, vagy e-mail címen beszerezhető pályázati úrlapon **2004. szeptember 10-ig** nyújthatók be. A pályázók a pályázat elbírálásának ered-

ményéről 2004. október 31-ig kapnak értesítést.

4. A pályázatban a következő szempontok részletezése szükséges:

a. A tervezett műszer-, illetve vegyszerbeszerzés részletezése, műszer beszerzése esetén az igényelt műszer nyolc hétnél nem régebbi ajánlatának csatolása.

b. A megvalósulandó korszerűsítés ismertetése.

c. A pályázó jelenlegi tudományos támogatásainak ismertetése (a támogatott program témavezetője, forrás, nyilvántartási szám, a támogatás összege, a támogatott téma címe).

d. A rendelkezésre álló laboratóriumi műszerezettség.

e. A pályázó öt legfontosabb publikációja és a scientometriai adatok

közlése (eredeti közlemények kumulatív impakt faktora, valamennyi publikáció független idézettsége)

- f. Mennyi összeggel tud a pályázó intézete hozzájárulni a műszer beszerzéséhez?
5. Műszerek vásárlásához résztámogatás is igényelhető az egyéb források igazolásával.

Dr. Balla József

Tudományos Bizottság elnöke

Dr. Varga Zsuzsa

Tudományos Bizottság titkára

A Magyar Nephrológiai Társaság két tudományos díjat hirdet meg, mely pályázat útján nyerhető el. A tudományos díj neve:

„AZ ÉV LEGKIEMELKEDŐBB NEPHROLÓGIAI KÖZLEMÉNYE DÍJ”

Az egyik díjjal nívós klinikai kutatást kívánunk méltányolni, míg a másik az alapkutatás területén született alkotást jutalmaz.

A tudományos közlemény közlésének időpontja:

2003. 01. 01. – 2003. 12. 31.

A pályázatok beküldési határideje: 2004. szeptember 10.

A díj odaítéléséről a Magyar Nephrológiai Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a MNT vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsei és tudományos elismerésen túl 50 000 eFt.

A tudományos közlemények eredeti példányaikat az MNT Tudományos Bizottságának titkárához küldjék a pályázók.

Dr. Balla József

Tudományos Bizottság elnöke

Dr. Varga Zsuzsa

Tudományos Bizottság titkára

4012. Debrecen

Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.

A Magyar Nephrológiai Társaság pályázatot ír ki

„AZ ÉV LEGKIEMELKEDŐBB NEPHROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYE DÍJ”-RA

E díj odaítélésével a Magyar Nephrológiai Társaság a betegellátást közvetlenül segítő színvonalas nephrológiai témájú továbbképző (összefoglaló) közlemények jelentőségét kívánja elismerni és e cikkek szerzőinek munkáját méltányolni.

A cikk közlésének időpontja: 2003. január 1 - 2003. december 31.

A pályázatok beküldési határideje: 2004. szeptember 10.

A díj odaítéléséről az Oktatási Bizottság javaslata alapján a Magyar Nephrológiai Társaság vezetősége dönt. Az oklevelet és az ezzel járó 50 ezer forintos díjat a Társaság soron következő nagygyűlésén fogjuk átadni.

A pályázók közleményük eredeti példányát az alábbi címre küldjék:

Dr. Kárpáti István

Oktatási Bizottság elnöke

Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika, 4012. Debrecen Pf. 19.

PÁLYÁZATI KIÍRÁS A MAGYAR VESE-ALAPÍTVÁNY HÁRSING LÁSZLÓ ÉS TARABA ISTVÁN DÍJÁRA

A Magyar Vese-Alapítvány 1999-ben két tudományos díjat alapított nephrologiával foglalkozó fiatal szakemberek számára: a Hársing László díjat elméleti, a Taraba István díjat klinikai nephrológiai oktató, kutató vagy betegellátó tevékenység elismerésére.

Az Alapítvány ezennel ötödik alkalommal hirdet nyilvános pályázatot e két díj elnyerésére. Pályázatot nyújthat be minden hazai szakember, akinek

nephrológiai aktivitása kiemelkedő és beadáskor a pályázó 45 éves kornál fiatalabb. A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázó életrajzát és részletes leírást annak, hogy milyen tevékenységgel járult hozzá a vesegyógyászat fejlődéséhez. Ez lehet önálló tudományos eredmény, új módszer leírása vagy bevezetése, intézmény létrehozása és így tovább. A pályázatot három példányban az Alapítvány elnökének, *dr. Rosivall Lászlónak* kell megküldeni 2004. szeptember 30-ig. (H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.). A díj, illetve az azzal járó 100 eFt pénzjutalom átadására a Magyar Nephrológiai Társaság rendes évi Nagygyűlésén kerül sor.

Atadáskor a jutalmazottak rövid előadás formájában összefoglalják eredményeiket és megemlékeznek a díj névadójáról.

Dr. Rosivall László
MVA elnöke

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat szerkesztőségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásaitak gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometria szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fokozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszerűsége érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK

A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének feleljenek meg. Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük (dr. Fábián Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy disccen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni.

(Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok.) A közlemény elemeit (címoldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címoldallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámtól 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. *A címoldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hypertoniológus képzésben, ezért kérjük, hogy csatoljon dolgozata legfontosabb gondolatai alapján három tesztkérdést.

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelbe között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknev, majd keresztnév elsőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén első sorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt

esetben színes dokumentációt is elfogadjunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorszámtól. A táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójelbe feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalmával zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő.

A kéziratokat kísérő levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal demonstrálják), valamint lemondanak az újság javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a lapot alapító társaságokra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

Az összefoglaló („Review”) közleményeket, a téziseket és kongresszusi beszámolókat a főszerkesztő címére kell küldeni:

Dr. Radó János
1065 Budapest, Hajós u. 25.

A többi közlemény (alap kutatással, kísérletes vizsgálatokkal, klinikai tanulmányokkal foglalkozó munkák, esetismertetések stb.) a felelős szerkesztőnek postázandó:

Dr. Alföldi Sándor
Simmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083, Budapest, Korányi S. u. 2/a